



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE DE MASTER

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Option: Sécurité alimentaire et assurance qualité

Thème:

**INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES GENES
HUMAINS (NUTRIGENOMIQUE)**

Présenté par :

DIF MOHAMMED-TAHAR

Devant le jury

ROUABHI Rachid	PR	Univ Tébessa	Président
MENACEUR Fouad	MCA	Univ Tébessa	Rapporteur
BOUSSEKINE Samira	MCA	Univ Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance: 13/06/2021

Note :..... Mention :.....

Année universitaire : 2020/2021

ملخص:

الهدف من هذه الدراسة هو فهم كيفية تأثير الأطعمة المستهلكة على التعبير الجيني وتحديد آثارها الإيجابية و السلبية على هذا التعبير ، من أجل تحسين صحتنا. ولتحقيق ذلك قمت بإجراء هذا البحث في تأليف ببلوغرافي بعنوان: تأثير الأطعمة على التعبير الجيني (علم الوراثة الغذائية) ، فتم ترتيب المعلومات التي تم جمعها في هذه الدراسة للإجابة على الأسئلة المطروحة. كما تم تقديم وجهات نظر علم المورثات الغذائية فيما يتعلق بالممارسة المهنية لأخصائيي التغذية. وعرض تحديات تنفيذ علم المورثات الغذائية ، لا سيما فيما يتعلق بالتغذية الشخصية والرعاية الدقيقة.

تضمنت هذه الوثيقة خمسة أجزاء: الأول هو علم الوراثة والتغذية ، والذي يبدأ بتاريخ طعامنا وينتهي بعلم الوراثة الغذائية من خلال إظهار توافق جيناتنا مع أطعمة أسلافنا وعدم توافقها مع النظم الغذائية الحديثة. الثاني يعرض علم التخلق الغذائي الذي يشرح آلية الجينات الغذائية والتي تتلخص في دور الغذاء في تنشيط الجينات أو تثبيطها. الثالث يعرض تأثير التغذية على الجينات من خلال الاستشهاد ببعض الأطعمة التي تنقل العلامات اللاجينية إلى الجينات ، وذلك لتفعيلها أو تثبيطها. والرابع يميل إلى التحكم في الجينومات التغذوية من خلال التحكم في التعبير الجيني عن طريق عوامل الغذاء ، وأخيراً يختتم الجزء الخامس هذه الدراسة من خلال افاق الجينومات الغذائية التي تمتد في عدة مجالات ، أهمها: علمي ، صحي ، الاجتماعية والاقتصادية ...

الكلمات المفتاحية: تأثير, التغذية ، الجين ، الجينوم ، الجينات الغذائية ، علم التخلق

Abstract

The objective of this study is to understand how the foods consumed influence the expression of genes and to determine their positive and negative effects on this expression, in order to improve our health. And to achieve this, I carried out this research, in a bibliographical synthesis entitled: The Effect of Foods on Gene Expression (Nutrigenomics). The information gathered within these studies is then arranged in order to answer the questions of this research. It also presents the perspectives of nutrigenomics in relation to the professional practice of dietitians. And presents the challenges of implementing nutrigenomics, particularly in terms of personalized nutrition and meticulous care.

This document is presented in five parts: The first is genetics and nutrition, which begins with the history of our food and ends with nutritional genetics by demonstrating the compatibility of our genes with the foods of our ancestors and their incompatibility with modern diets. The second presents nutritional epigenetics which explains the mechanism of nutrigenomics, which boils down to the role of food in activating or inhibiting genes. The third presents The effect of nutrition on genes by citing a few foods transmitting epigenetic marks to genes, in order to activate or inhibit them. The fourth tends to control nutrigenomics by controlling genetic expression by food factors, and finally the fifth part concludes this study by the perspectives of nutrigenomics which s 'extend in several areas, the most important of which are: scientific, health, social, economic ...

Keywords: Affecting, Nutrition, Gene, Genome, Nutrigenomics, Epigenetics

Résumé

L'objectif de cette étude est de comprendre comment les aliments consommés influencent ils sur l'expression des gènes et de déterminer leurs effets positifs et négatifs sur cette expression, et ceci afin d'améliorer notre santé. Et pour y parvenir, j'ai mené cette recherche, en une synthèse bibliographique intitulée: L'effet des aliments sur l'expression des gènes (Nutrigénomique). Les informations recueillies au sein de ces études sont ensuite arrangés afin de répondre aux questions de cette recherche. Il présente également les perspectives de la nutrigenomique en lien avec la pratique professionnelle des diététiciens. Et présente les enjeux de la mise en œuvre de la nutrigenomique, notamment en termes de nutrition personnalisée et de soins méticuleux.

Ce document est présenté en cinq parties : La première est la génétique et la nutrition, qui commence par l'histoire de notre alimentation et se termine par la génétique nutritionnelle en démontrant la compatibilité de nos gènes avec les aliments de nos ancêtres et leur incompatibilité avec l'alimentation moderne. La deuxième présente l'épigénétique nutritionnelle qui explique le mécanisme de la nutrigenomique, qui se résume au rôle de l'alimentation dans l'activation ou l'inhibition des gènes. La troisième expose L'effet de la nutrition sur les gènes en citant quelques aliments transmettant les marques épigénétiques aux gènes, afin de les activé ou les inhibé. La quatrième tend à maîtriser la nutrigenomique en contrôlant l'expression génétique par facteurs alimentaires, et pour finir la cinquième partie conclut cette étude par les perspectives de la nutrigenomique qui s'étendent dans plusieurs domaines, dont les plus importants sont: scientifiques, sanitaires, sociales, économiques ...

Mots clés : Influence, Nutrition, Gène, Génome, Nutrigenomique, Epigénétique

Dédiace

Je dédie ma thèse à ma femme et mes chers enfants, pour leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mon cher père et toute ma famille.

A mes amis pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Merci d'être toujours là pour moi.

Remerciements

En premier lieu nous remercions Allah tout puissant, Qui nous a éclairé le bon chemin.

Je voudrais adresser toute ma gratitude à Monsieur le Docteur MENACEUR Fouad, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion. Je suis vraiment fier de voir mon ancien élève de CEM atteindre ce niveau de connaissances pour devenir mon encadreur.

À mon Président du jury,

Monsieur Docteur professeure ROUABHI Rachid ,Merci de me faire l'honneur de présider la soutenance de cette thèse et de juger ce travail, pour m'avoir transmis votre savoir et pour l'expérience que vous m'avez apportée. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

À mon examinateur,

Madame Docteur BOUSSEKINE Samira, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, je vous en remercie sincèrement. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de toute ma considération.

Je souhait adresser mes remerciements les plus sincères au corps professoral et administratif de l'Université L'arbi Tebessi.

Un grand merci à ma femme et mes enfants, pour leur amour et leur encouragement, et qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche . Enfin, je tiens à témoigner toute ma gratitude à toute personne me souhaitent du succès.

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	Page
1	Histoire de notre alimentation	4
2	État de la chromatine en fonction de l'acétylation des histones et la méthylation de l'ADN	20
3	Carence en micronutriments et conséquence sur le génome	34
4	Nutriments et régulation des gènes : Mécanismes d'action	37

Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
1	L'information génétique	5
2	Les étapes de la synthèse des protéines chez les Eucaryotes	7
3	Comment les aliments rencontrent notre ADN	10
4	Développement de l'abeille domestique	13
5	Addition d'un groupement méthyle à la 5ème position d'une cytosine-phosphate-guanine (CpG) (à gauche) et modifications d'autres séquences de nucléotides inhibant les facteurs de transcription des promoteurs (à droite)	14
6	Silencage transcriptionnel des promoteurs du gène via la méthylation de l'ADN	15
7	Ajout de groupements acétyles sur la queue N terminale des histones	17
8	Acétylation et désacétylation	18
9	État de la chromatine en fonction de l'acétylation des histones	19
10	Sources des variations épigénétiques individuelles	21
11	L'influence du contenu de notre assiette sur nos gènes	22
12	Liens entre l'environnement nutritionnel, les mécanismes épigénétiques et les changements phénotypiques observés	23
13	Modification de l'expression des gènes par l'environnement nutritionnel	25
14	Comment la méthylation de l'ADN modifie le phénotype Agouti	26
15	Vue d'ensemble de la régulation de l'expression génique via des mécanismes épigénétiques. Les modifications d'histones, la méthylation de l'ADN et les (micros) ARN non codants présentent des vecteurs d'attaque pour les substances naturelles issues de la nutrition	35
16	Niveaux de régulation épigénétique	38
17	Le domaine de la nutriginomique peut occuper une place centrale, au cœur des avancées scientifiques et des problématiques sociétales	49

Liste des abréviations

A	Adénines
ADN	Acide Désoxyribose Nucléique
ADP	Adénosine di phosphate
APP	Protéine Précurseur de l'Amyloïde ARN: Acide ribo Nucléique.
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	ARN méssager
ARNt	ARN de transférer
C	Cytosine
CFHR1	Complement factor H-related protein 1(protéine 1 liée au facteur complémentaire
CH3	Méthyle
COCH3	Acétyle
CpG	Cytosine-phosphate-guanine
CpGislands	Ilots CpG
DNase I	DNase I élimine l'ADN indésirable des lysats cellulaires pour améliorer l'efficacité d'extraction des protéines
DNMT	ADN méthyltransférases
DNMTs	ADN méthyltransférases
Fe-S	Protéine fer-souffre
G	Guanine
GM	Génétiquement modifié
GSTM1	Gène de la glutathion S-transférase mu

HTA	Hypertension artérielle
LDL	Löw Densité Lipoprotéine : Lipoprotéines de basse densité
miARN	μARN : micro-ARN
MTHFR	Méthylène tétra hydro folate réductase.
NAD	Nicotinamide adénine di nucléotide .
NADP	Nicotinamide adénine phosphate di nucléotide .
OGM	Organismes génétiquement modifié .
PARP	Poly [ADPribose] polymérasés .
PEPCK	Phospho énoL pyruvate carboxy kinase
PGM	Plante génétiquement modifié
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosome .
RIP	Receptor-interacting protein(protéine d'interaction avec le récepteur).
SAM	S-Adénosyl méthionine
SIRT-3	Protéine désacétylase
SSB	Single-Strand Binding protein : Protéine de liaison simple brin
T	Thymine

Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Dédicace

Remerciement

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre 1 : Génétique et nutrition

1 - Histoire de notre alimentation..... 3

2- Notions génétiques..... 4

- Information génétique..... 4

- Génotype et phénotype..... 6

3-Expression des gènes 6

4- Protéines 8

5- Génétique nutritionnelle 8

-Définition..... 8

- Nutriginétique..... 8

- Nutriginomique 8

Chapitre 2 :Epigénétique nutritionnelle

1-Epigénétique..... 11

2- Exemple des abeilles..... 12

3-Marques épigénétiques..... 13

3-1- Méthylation d'ADN 14

-Définition..... 14

-Action de la méthylation sur les gènes..... 15

3-2-Acétylation 16

-Définition..... 16

-Action de l'acétylation sur les gènes..... 17

3-3-Réversibilité de la méthylation et l'acétylation..... 19

4-Hérédité épigénétique.....	20
Chapitre 3: Effet de la nutrition sur les gènes	
Généralités	22
Exemple de la glucokinase et de la phosphoénolpyruvate carboxykinase.....	24
Exemple de gène Agouti	25
1-Effet des (Glucides, Acides gras, Méthionine, et Cholestérol)	26
- Glucides	26
-Acides gras	27
- Méthionine.....	27
-Cholestérol.....	28
2- Effet des sels minéraux	28
-Magnésium.....	28
-Zinc.....	28
-Sélénium (Se).....	29
-Fer.....	29
3-Effet des vitamines	30
- Vitamine B2 (Riboflavine).....	30
- Vitamine B3 (Niacine) (PP).....	30
- Vitamine B6 (Pyridoxine).....	31
- Vitamine B9 (Acide folique).....	32
- Vitamine B12 (Cobalamine).....	33
4- Effet des antioxydants phytochimiques	33
-Catéchines.....	33
-Polyphénols.....	33
5-Conséquences du Carence en micronutriments	34
Chapitre 4 : Contrôle de l'expression génétique par facteurs alimentaire	
1-Constitution génétique et réduction des maladies par la nutrition.....	35
2- Nutriments et régulation épigénétique des gènes.....	36
3-Contrôle de l'expression génétique par facteurs alimentaires dans le domaine sanitaire	38
3-1 -Action préventive et traitante de la nutrigenomique.....	38
3-2- Nutrigenomique pour faciliter les thérapies.....	39
3-3 - Nutrigenomique et santé publique.....	40

3-4 - Effet du jeûne sur la santé.....	41
4- Contrôle de l'expression génétique par facteurs alimentaires dans le domaine industrie-alimentaire	43
4-1-Transition des transgènes par l'alimentation.....	43
4-2- Effets des (OGM) sur l'expression génétique humaine.....	44
- Soja de Pioneer Hi-Bred enrichi en méthionine.....	44
- Maïs Starlink.....	44
Chapitre 5 : Perspectives de la nutriginomique	
1-Nutriginomique future outil contre la famine.....	45
2-Nutriginomique future médecine.....	45
2-1-Intolérance au gluten.....	46
2-2-Intolérance au lactose.....	46
2-3- Nutriginomique et fertilité.....	47
3- Nutriginomique un défi médico-socio-économique.....	48
4-Vers une nutrition personnalisée.....	49
Conclusion.....	51
Références bibliographiques	

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Pendant longtemps, nous pensions que notre code génétique déterminait tous nos traits de caractères (physiques et mentaux) sans que nous ne puissions rien changer. Mais l'épigénétique remet en cause cette approche. En effet, notre environnement, notre comportement, nos interactions sont en mesure de changer l'expression de nos gènes de manière durable (**Joël, 2021**). De façon qu'une bonne alimentation pourrait par exemple inhiber un gène porteur de maladie de telle sorte que son porteur ne voit jamais cette maladie se déclarer. Tout être humain dépend d'un programme génétique est largement répandue. Ainsi, à chaque individu est associé un code génétique unique qui détermine son existence jusqu'à sa mort.

Dans ce mémoire, on rappelle que ce déterminisme génétique est battu depuis déjà de nombreuses décennies par une discipline scientifique encore méconnue: La nutrigenomique (**Joël, 2021**).

C'est une, science en plein essor, qui se retrouve dans la littérature à partir de 2002 (**Beaver et al, 2011**). Elle identifie les changements provoqués par les nutriments sur l'expression des gènes (**Nau, 2010**).

Cette discipline nous permet de reprendre les commandes de notre propre corps, mais aussi le devenir de notre société (**Joël, 2021**).

Par son caractère novateur et son vaste champ d'application, elle occupe une position centrale dans le développement des sciences nutritionnelles. Elle ouvre une nouvelle voie dans la lutte et la prévention contre les maladies et dans l'amélioration de la santé, en s'appuyant sur les dernières avancées technologiques (**Walter, 2013**).

Cette nouvelle science émergente a ouvert ses yeux après les événements suivantes:

Tout concernant ce que nous sommes est déterminé par nos gènes ces derniers sont hérité de nos parents par la fécondation, et a priori pas moyen d'en changer. Et pourtant à la fin de la 2^{ème} guerre mondiale aux pays bas il s'est passé une chose étrange pendant l'hiver 44-45 dans le nord-ouest du pays il y'a eu une famine provoqué par un blocus allemand et elle a fait environ 20000 morts chez les Néerlandais. Mais outre les morts directs cette famine a eu aussi des conséquences sur les descendants des survivants. 60 ans plus tard les

chercheurs ont marqué que les petits enfants des femmes enceintes pendant la famine était plus petit plus gros et plus susceptible à tomber malades que les autres enfants d'équivalent âge , c'est à dire que les effets de la famine ont persisté sur au moins deux générations **(David et Jane,2018)**.

-Comment peut- ont expliqué cet évènement ? C'est comme la famine avait altéré les gènes des survivants et s'est transmis à leur descendants.

1-Comment ce que nous mangeons influence nos gènes ?

2-Comment pouvons-nous contrôler cette influence afin d'améliorer notre santé?

CHAPITRE 01 :
Génétique et nutrition

Chapitre 1 : Génétique et nutrition

1- Histoire de notre alimentation

Deux points de l'histoire de l'humanité ont bouleversé les habitudes alimentaires. Le premier correspond au passage du chasseur-cueilleur à l'agriculteur-éleveur au Néolithique, au cours duquel la viande d'élevage, plus grasse, remplace la viande de chasse. Les cultures de céréales se mettent en place et les produits laitiers entrent dans l'alimentation quotidienne. Le deuxième chamboulement provient de la révolution industrielle du XIX^e siècle (**Wahli, 2013**). Les modifications récentes de nos habitudes alimentaires et la baisse de l'activité physique (Tableau 1) expliquent pour une large part la prévalence élevée de certaines maladies chroniques, comme l'HTA ou le diabète, observée actuellement dans les sociétés dites développées. Ces maladies sont beaucoup moins fréquentes dans les communautés non acculturées (**Elsevier, 2013**).

Les vagues d'industrialisation successives ont favorisé la production de masse au détriment de la production artisanale, et l'automatisation des tâches a entraîné la sédentarisation des populations. Par ailleurs, l'émergence de nourritures industrialisées a drastiquement modifié notre alimentation, tant qualitativement que quantitativement, déstructurant progressivement le rapport social et culturel de l'Homme à la nourriture. Durant la même période, le génome humain, lui, est resté quasiment inchangé (**Wahli, 2013**).

Tableau 1 : Histoire de notre alimentation (Ludovic, 2014).

Australopithèques	Premiers hommes	Paléolithique moy. et sup.	Proto-Histoire et Histoire	Aujourd'hui
plantes tubercules, racines... insectes petits animaux	plantes tubercules, racines... viande (charognage et chasse)	plantes tubercules, racines... <i>suivant climat</i> produits carnés (chasse et pêche)	plantes tubercules, racines... céréales et produits laitiers produits carnés élevage, chasse, pêche sel +	légumes, fruits peu de fibres végétale sucres rapides céréales et pain produits laitiers (acides gras saturés) viande (acides gras saturés) et poisson sel ++
-4,4 à -1 millions	-1 million à -200 000	-200 000 à -12 000	-9 000 à - 3 300	XXème siècle
Années	d'années	d'années	d'années	

Aujourd'hui, notre alimentation et nos habitudes de vie créent un environnement qui promeut l'obésité et d'autres maladies, et auquel il est quasiment impossible d'échapper. En conséquence, l'Homme moderne ne sait plus ce qu'il doit manger ni ce qu'il a véritablement dans son assiette. Ce qui nous oblige désormais à concilier notre alimentation avec notre patrimoine génétique. (Wahli, 2013).

2-Notions génétiques

Le matériel génétique est constitué de nucléotides liés l'un à l'autre. Cette succession de nucléotides constitue un brin d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui est couplé à un brin complémentaire, sous forme de double hélice. La double hélice d'ADN est enroulée autour de protéines, appelées histones, structurée et compactée, cette compaction de l'ADN est appelée chromatine (Nelle, 2014).

- Information génétique

Chacune de nos cellules contient toute l'information génétique nécessaire au fonctionnement, et au développement de notre corps, sous la forme de chromosomes, eux-mêmes constitués d'ADN. Les gènes sont des segments de ces chromosomes. Chaque gène code un caractère héréditaire déterminé (Jesus, 2016).

Les chromosomes correspondent à la compaction extrême de la chromatine. Nous disposons chacun de 23 paires des chromosomes, 22 paires d'autosomes et 2 chromosomes sexuels, les chromosomes X et Y. Sa conception, chaque enfant recevra globalement la moitié du matériel génétique de chacun de ses parents. Notre génome contient une multitude de nucléotides. Une petite partie de ces nucléotides sont codants, ce qui signifie qu'ils constituent des codes pour la synthèse de protéines, éléments de base de la construction de notre corps. Les séquences codantes sont appelées gènes (Nelle, 2014).

Les caractéristiques biologiques des organismes vivants sont codées dans les génomes. Le génome est le matériel héréditaire qui se transmet des parents à la progéniture et confère l'identité biologique d'un individu. Par conséquent, un gène code pour une molécule fonctionnelle et est considérée comme la molécule unité d'hérédité (Raffaele et al,2019). (Figure1).

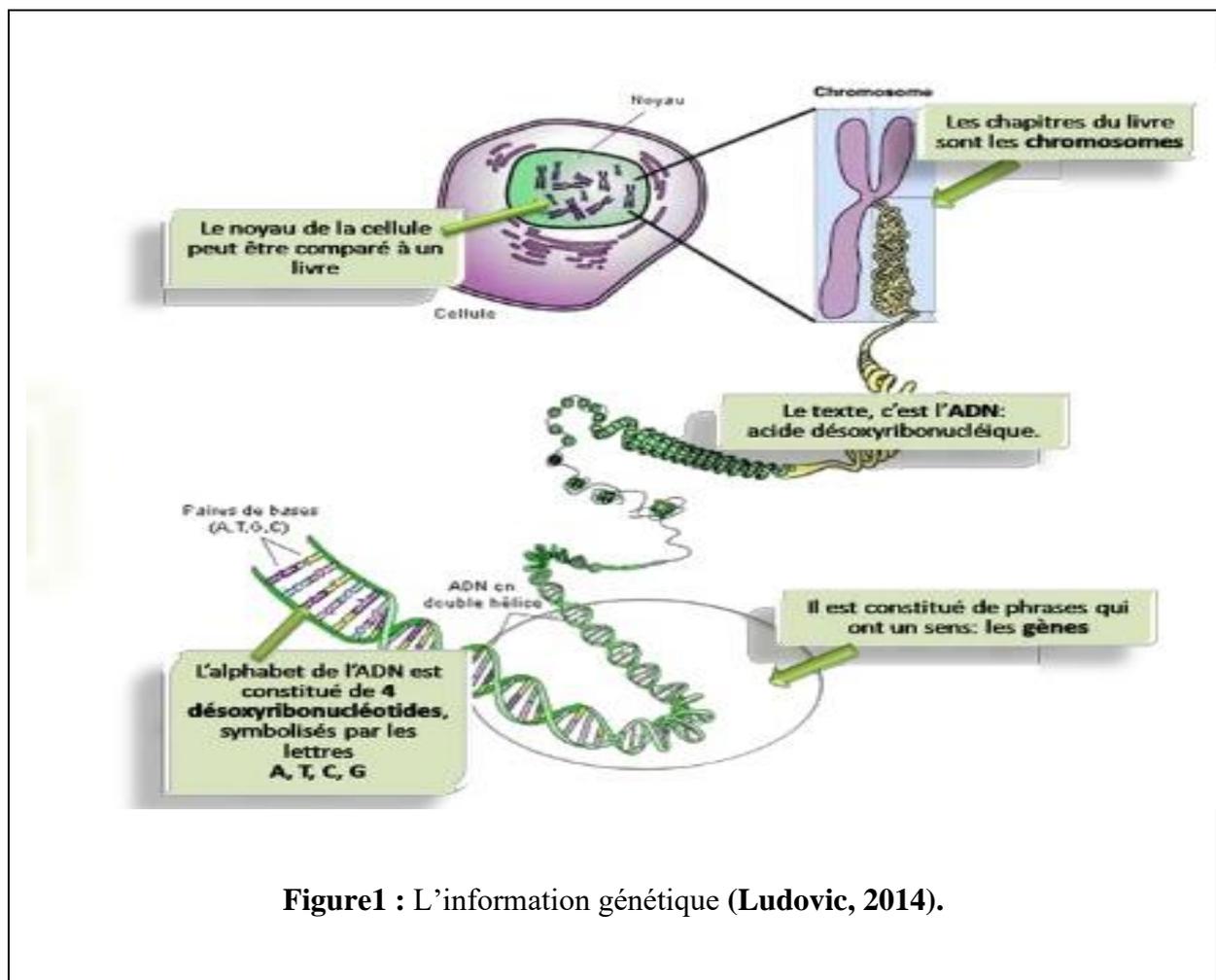


Figure1 : L'information génétique (Ludovic, 2014).

-Génotype et phénotype

Le génotype correspond à l'information portée par le génome d'un organisme, contenue dans chaque cellule sous forme d'ADN. Le phénotype quant à lui, correspond à l'ensemble des caractères observables de l'individu, comme la taille, la couleur des yeux, la couleur du pelage, le comportement,... L'interaction de facteurs génétiques, innés, conférant une prédisposition et de facteurs épigénétiques, notamment acquis sous l'influence de l'environnement, concourt à l'apparition d'un phénotype particulier, comme par exemple un certain degré de sensibilité au stress (**Nelle, 2014**).

3-Expression des gènes humains

Dans une cellule, les 50 à 100 000 gènes qui constituent le génome ne s'expriment pas tous en même temps. Leur expression est dépendante du type cellulaire (des cellules pulmonaires n'exprimeront pas les mêmes gènes que des hépatocytes), du stade de différenciation cellulaire, de l'environnement. L'expression d'un gène doit donc être contrôlée. La régulation de la transcription de ce gène est un système de contrôle essentiel (**Pascal, 1999**).

On trouve plusieurs molécules d'ADN de taille variable, il s'agit des chromosomes. Chez les eucaryotes, les chromosomes sont linéaires et sont séquestrés dans le noyau cellulaire, où ils sont associés avec des protéines qui en régulent la compaction, les histones (**Hongzhu et Xiangdong , 2013/2021**).

Quelques exemples montrent que les nutriments comme le glucose, le cholestérol, les acides gras, peuvent modifier la transcription de gènes qui codent pour des protéines (enzymes, hormones) impliquées dans leur métabolisme (**Pascal, 1999**).

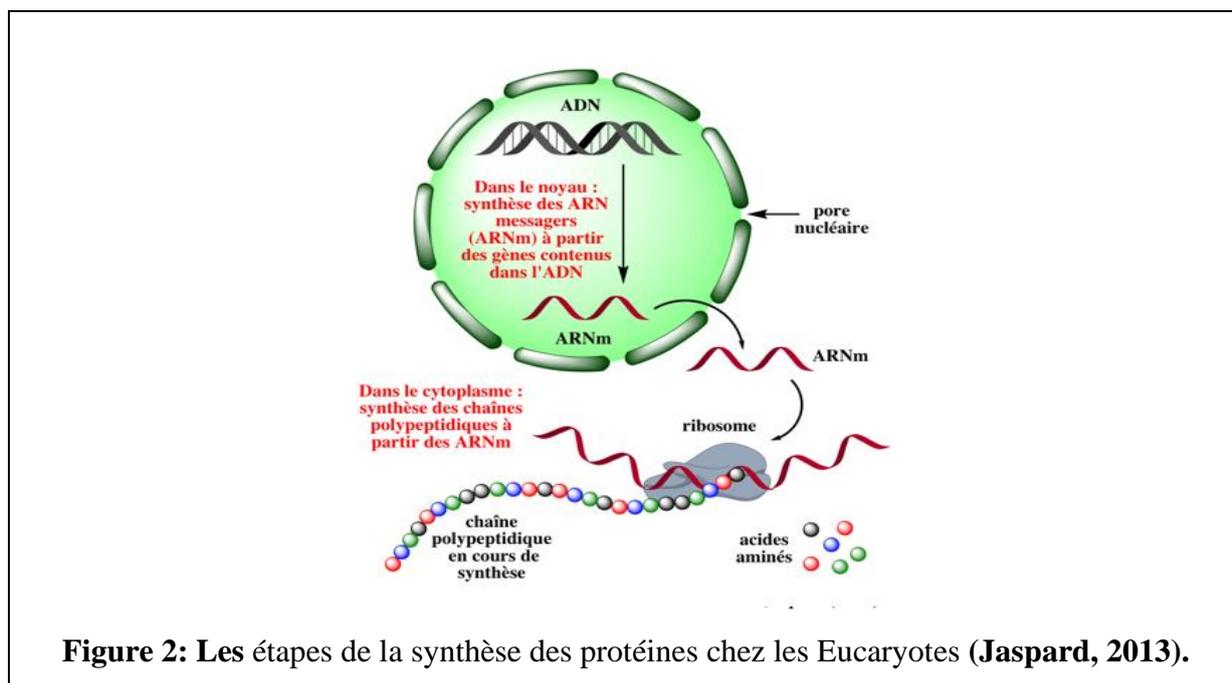
La complémentarité est une propriété essentielle à l'expression des gènes. Ce processus commence par la transcription de l'information chimique de l'ADN en ARN. Quand une molécule d'ARN, complémentaire de l'un des brins d'ADN est transcrite, cet ARN va conduire à la synthèse d'une chaîne peptidique. Ceci est réalisé quand l'ARN, appelé ARN messager ou ARNm, est associé à un ribosome (**William et al, 2006**).

Les promoteurs sont une séquence de nucléotides situés une dizaine ou une centaine de nucléotides en amont du codon start. C'est à cette séquence que le ribosome se fixe pour

initier la traduction du transcrit. Pour être traduit, un ARNm doit absolument avoir une région promotrice proche en amont du codon start (Osterwalder, 2018).

La synthèse des protéines à partir des messagers est appelée traduction.

Une protéine (produit final d'un gène), est un polymère d'acides aminés. On identifie 20 types différents d'acides aminés chez les êtres vivants. L'ARNm est parcouru par le ribosome depuis un point reconnu comme point d'initiation de la traduction jusqu'à un point connu comme point final (William et al, 2006) (Figure 2).



Ces deux points délimitent une séquence codante formée par une succession de triplets de bases adjacents, chaque triplet étant spécifique d'un acide aminé. La correspondance entre chaque type possible triplet et l'un des 20 acides aminés est appelée code génétique. Au niveau de chaque triplet (ou codon) du messenger, un adaptateur, un ARN de transfert ou ARNt est capable de venir s'apparier par complémentarité avec le triplet et apporter l'acide aminé spécifique qui sera attaché aux précédents. L'ADN dicte la séquence de l'ARNm qui dicte ensuite la séquence en acides aminés de la protéine. Ce processus unidirectionnel, désigné comme le dogme central la génétique moléculaire, se déroule avec une grande précision et de manière très spécifique. À partir d'un alphabet de quatre lettres (A, T, G, C), les gènes permettent la synthèse d'un grand nombre de protéines, hautement spécifiques, assurant collectivement toutes les fonctions biologiques (William et al., 2006).

4-Protéines

Bien que les gènes mobilisent l'attention, ce sont en fait les protéines de la cellule qui font tout le travail. Les gènes portent des informations qui permettent à la cellule de fabriquer des protéines. Ce sont donc elles qui déterminent toute une série de caractéristiques telles que l'apparence de l'organisme, ses fonctions et même son comportement. Les nutriments, donc notre alimentation, agissent directement sur ces protéines (**Vanessa , 2017**).

5-Génétique nutritionnelle

- Définition

C'est l'application de nouveaux outils de la génomique à la nutrition qui préside à l'essor de la «génomique nutritionnelle» (**Rist et al, 2006**).

L'étude des interactions bidirectionnelles entre les gènes et les nutriments. Ainsi, la génomique nutritionnelle est communément déclinée en deux variantes distinctes visant toutes deux à élucider ces interactions: la nutriginétique et la nutriginomique (**Mutch et al, 2005**).

-**Nutriginétique** : vise à étudier la façon dont un individu réagit à certains nutriments comparativement à une autre personne et à déterminer les bases héréditaires de cette variabilité et son influence sur la prédisposition à certaines maladies (**Bunger et al, 2007**).

Elle vise aussi à identifier comment les variations génétiques des organismes affectent les réponses aux nutriments. Cette information peut être appliquée pour améliorer la santé et prévenir ou traiter les maladies (**Kohlmeier, 2013**).

-**Nutriginomique** : étudie les interactions entre les composants d'un régime alimentaire et le génome dans son entier (maintien ou altération de son intégrité, modifications épigénétiques, modulation de profils d'expression des gènes) et les changements métaboliques qui en découlent, y compris leur impact sur la santé (**Bunger et al, 2007**).

C'est une branche de la génomique nutritionnelle qui étudie les effets des aliments et des constituants alimentaires sur l'expression des gènes (**Rawson, 2008**).

Concrètement, la nutriginomique est la mise en œuvre d'outils génomiques visant à définir et caractériser des «signatures alimentaires» globales, reflétant l'action des nutriments

sur les gènes en charge des équilibres métaboliques. Dans ce contexte, les constituants du régime alimentaire interviennent à plusieurs niveaux. Tout d'abord, ils agissent comme signaux qui mettent en activité des facteurs et cofacteurs contrôlant l'activité des gènes. Ainsi, certains composants (acides gras, vitamines, oligoéléments) exercent un contrôle direct sur l'expression des gènes sans en modifier la structure (**Bunger et al, 2007**).

D'autres ingrédients (folate, choline, vitamines B12, B2, B6) peuvent induire des modifications épigénétiques qui ne changent pas le code de l'ADN, mais influencent l'accessibilité des gènes aux facteurs de transcription (**Kauwell GP, 2008**).

Enfin, certaines carences ou excès alimentaires (par exemple en vitamines) peuvent se révéler mutagènes et causer des dommages à l'ADN (raccourcissement des télomères, cassures des brins de l'ADN) (**Bull et Fenech 2008**). Par ailleurs, il est bien connu que certains oligoéléments, comme le sélénium, améliorent la fidélité de la réplication de l'ADN et la résistance au stress oxydatif (**Kauwell, 2005**) (**Davis et Milner, 2004**).

Certains composants de l'alimentation et en particulier les micronutriments tels que les vitamines et les acides gras essentiels pénètrent à l'intérieur des cellules où ils fonctionnent comme interrupteurs de l'activité des gènes. Pour se faire, ils peuvent soit se lier à des facteurs régulant l'activité des gènes (facteurs de transcription), soit modifier l'accessibilité des gènes à ces facteurs par des marquages épigénétiques de certaines régions de l'ADN (**Nathalie et Walter, 2013**) (Figure 3).

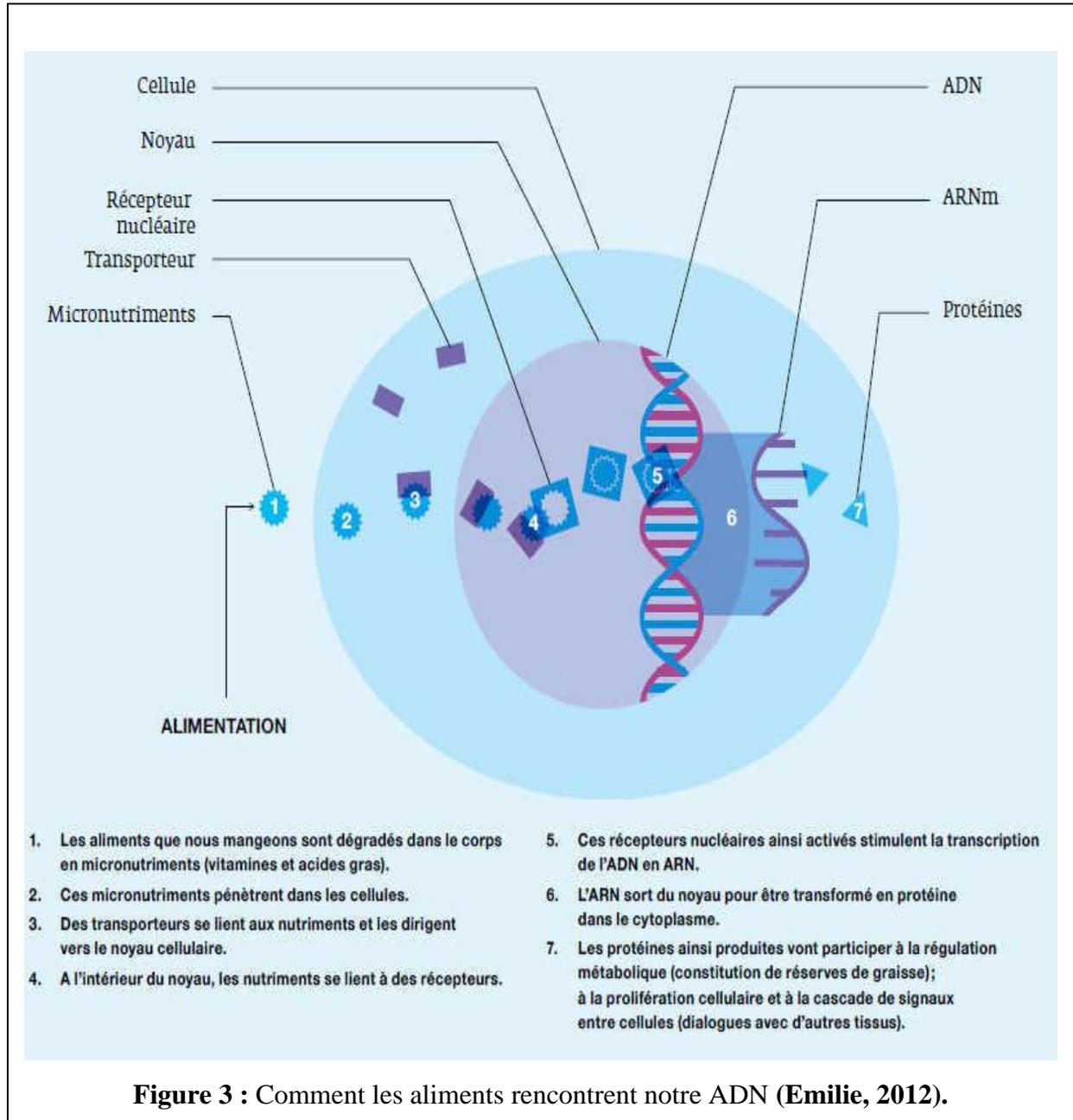


Figure 3 : Comment les aliments rencontrent notre ADN (Emilie, 2012).

La modulation de l'expression des gènes influence directement les voies métaboliques de l'organisme et joue donc un rôle crucial dans le maintien de la bonne santé ou, au contraire, développement de maladies métaboliques.

Ce mécanisme d'impact des nutriments sur les gènes ne touche pas la séquence de ses nucléotides mais active ou inhibe ses expressions c'est l'épigénétique (Nathalie et Walter, 2013).

CHAPITRE 02 :
Epigénétique nutritionnelle

CHAPITRE 2 : Epigénétique nutritionnelle

1-Epigénétique

Le terme « épigénétique » a été utilisé la première fois en 1942 par Conrad Hal Waddington (**Waddington, 1942**). Il est créé à partir des termes grecques « épi » et « génétique » avec comme signification « au-dessus du gène ». L'épigénétique englobe l'ensemble des variations des caractères phénotypiques non encodées dans l'ADN (génotype). Elle est cependant transmissible à la descendance (première génération) (**Christodoulou et al, 2014**).

L'épigénétique se définit comme « un ensemble de mécanismes dynamiques, réversibles et transmissibles permettant de réguler l'expression des gènes sans affecter la structure primaire de l'ADN ». Elle caractérise une information se trouvant en plus du code de l'ADN (**Picard, 2010**).

L'acide désoxyribonucléique, ou ADN, est indispensable à toutes les formes de vie. L'enchaînement successif de ses bases constitue le code génétique qui est transcrit grâce à la machinerie transcriptionnelle. Mais les interactions de l'ADN avec d'autres entités biologiques et l'état moléculaire de ses bases en modifient aussi la transcription. Au-dessus du code génétique, il existe en effet un supra code (le code épigénétique). En modifiant la transcription du code génétique, il « édite » le génome (**Waddington, 1942**). L'ADN lui-même ainsi que les protéines sur lesquelles il s'enroule, les histones, sont épimodifiables. La modification chimique des bases de l'ADN comme la méthylation de la cytosine, mais aussi le compactage/ décompactage des histones épimodifiées (par acétylation, méthylation, phosphorylation...) régulent l'accessibilité à l'ADN pour la machinerie transcriptionnelle, et par conséquent son éventuelle transcription/ expression. Enfin, les ARN non codants, sont parfois inclus dans l'armentarium épigénétique parce qu'ils régulent aussi la transcription des gènes, certains possèdent même des cytosines méthylables (**Nicolas et al., 2016**).

La supogénétique « épigénétique » est ce qui contrôle les gènes du corps, qui sont comme une série d'interrupteurs qui peuvent être allumés et éteints. La régulation par le haut signifie l'activation des gènes, et la régulation par le bas signifie leur suppression dans une certaine mesure (**Eric, 2020**).

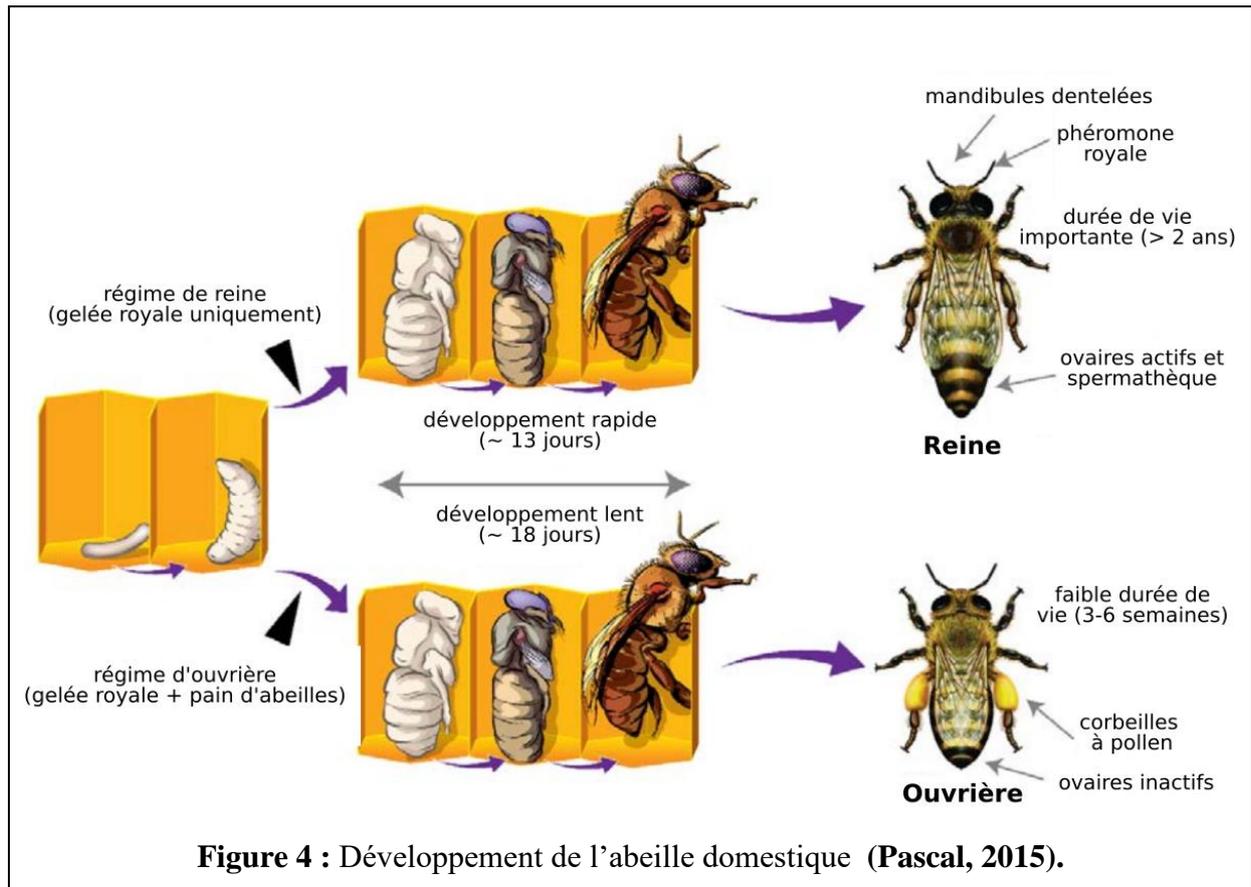
2-Exemple des abeilles

L'ensemble des abeilles d'une même ruche disposent du même matériel génétique, elles sont toutes génétiquement identiques. Mais deux populations différentes s'y côtoient: les reines et les ouvrières. Elles présentent des caractéristiques, ou phénotypes, totalement différents (Figure 3). Les reines ont un aspect extérieur différent, elles vivent beaucoup plus longtemps que les ouvrières (3-4 ans contre 40 jours à 6 mois) et ont des fonctions de reproduction et de ciment social, alors que les ouvrières sont stériles et ont pour fonction de nettoyer, bâtir et butiner (**Lambert, 2014**).

Un même œuf fécondé d'abeille donnera soit une ouvrière s'il est pondu dans une cellule normale hexagonale, où la larve est nourrie successivement à la gelée royale et à la bouille larvaire, soit une reine s'il est pondu dans une cellule royale où elle est nourrie exclusivement à la gelée royale. C'est une sélection épigénétique de l'expression d'un même génome (**Dave, 2004**). Les œufs sont déposés au fond d'une cellule et éclosent en 3-4 jours. Les larves deviennent après quelques jours des pupes, puis l'abeille adulte sort de la cellule. Cette sortie s'effectue au 21^e jour pour les ouvrières mais est accélérée chez les reines qui sortent vers le 16^e jour (**Pascal, 2015**). Toutes les larves d'abeilles naissent avec le même patrimoine génétique (**Valentin, 2015**). L'explication provient de leur nutrition. Les larves des futures reines sont nourries à la gelée royale. Qui a pour effet une déméthylation globale du génome et pour conséquence, l'apparition du phénotype « Reine ». En résumé, des individus génétiquement identiques peuvent acquérir des caractéristiques totalement différentes sous l'effet de l'alimentation (**Lambert, 2014**).

Ainsi le contexte dans lequel les abeilles évoluent et/ou la nature de la nourriture qu'elles ingèrent influencent l'expression de leurs gènes. Ce qui est vrai pour ces insectes est vrai pour d'autres espèces, en particulier la nôtre.

Mais la qualité des aliments que nous mangeons a un réel impact sur l'expression de notre code génétique personnel (**Joël, 2021**).



3-Marques épigénétiques

L'ensemble des acteurs épigénétiques agissent en synergie afin d'atteindre un but commun : l'édition du génome, c'est-à-dire l'expression et/ou la répression des gènes.

Les épimodifications du génome sont physiologiques pendant le développement de l'embryon (empreinte génique). Sous l'influence des facteurs environnementaux auxquels un individu est soumis (nourriture, exposition au soleil, tabagisme, pollution...), elles peuvent conduire à des dérégulations pathologiques : transformation cellulaire maligne, maladie d'Alzheimer, maladie d'Huntington, syndrome métabolique, entre autres (Nicolas et al, 2016) (Bertrand et Martinet, 2011).

Parmi les marques épigénétiques connues on a : la méthylation, l'acétylation, la phosphorylation et l'ubiquitination, ainsi que d'autres modifications plus rares (Samarut, 2016). On s'intéresse ici à la méthylation et l'acétylation.

3-1- Méthylation d'ADN

-Définition

La méthylation est l'ajout de groupements chimiques appelés « groupements méthyles» sur l'ADN. Leur formule chimique est « CH₃ » (Rush et al, 2014). Les groupements méthyles peuvent également être fixés sur les histones ou d'autres protéines (Brun, 2015). Ils sont toujours ajoutés à la cinquième position à la base des cytosines-phosphates-guanines (CpG) sur l'ADN (Rush et al, 2014) (Sigma, 2012) (Figure 5).

La méthylation de l'ADN est une marque multifonctionnelle jouant un rôle direct sur l'expression des gènes et un rôle indirect sur la structuration de la chromatine adjacente, mais aussi sur l'expression des miARN encodés dans le génome. Elle semble donc être la « clé de voûte » de cette machinerie transcriptionnelle complexe (Nicolas et al, 2016) (Bertrand et Martinet, 2011).

Les CpG sont des dinucléotides des cycles pyrimidines (Rush et al, 2014). 70 à 90% des CpG sont méthylées chez les mammifères (Chango et Pogribny, 2015). Elles sont réunies dans les régions appelées « îles de CpG » ou « CpGislands » en anglais (Chango et Pogribny 2015) (Lillycrop et Burdge, 2012) (Blanc et Bovet 2015).

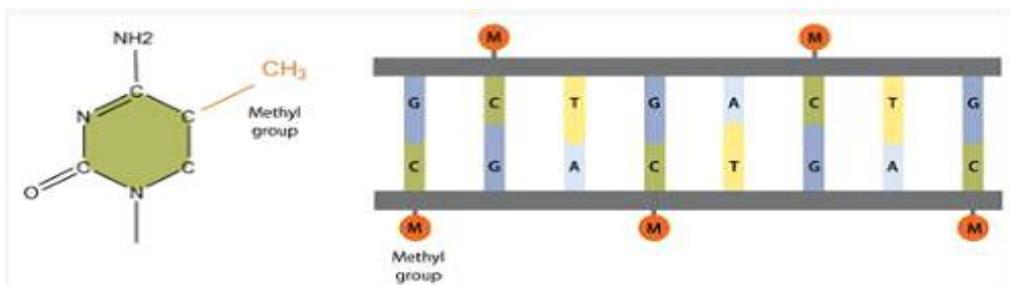


Figure 5 : Addition d'un groupement méthyle à la 5ème position d'une cytosine-phosphate-guanine (CpG) (à gauche) et modifications d'autres séquences de nucléotides inhibant les facteurs de transcription des promoteurs (à droite) (Rush et al, 2014) (Blanc et Bovet, 2015).

-Action de la méthylation sur les gènes

Les groupements méthyles ajoutés à l'ADN altèrent sa structure et empêchent l'accès aux protéines de liaison permettant la transcription du gène (Rush et al, 2014) (Sigma, 2012). Le gène affecté n'est alors pas transcrit et est mis sous silence (Rush et al, 2014) (Figure 6). Il existe différents niveaux de méthylation. Un gène peut être non méthylé, hypométhylé, méthylé ou hyperméthylé (Brun, 2015).

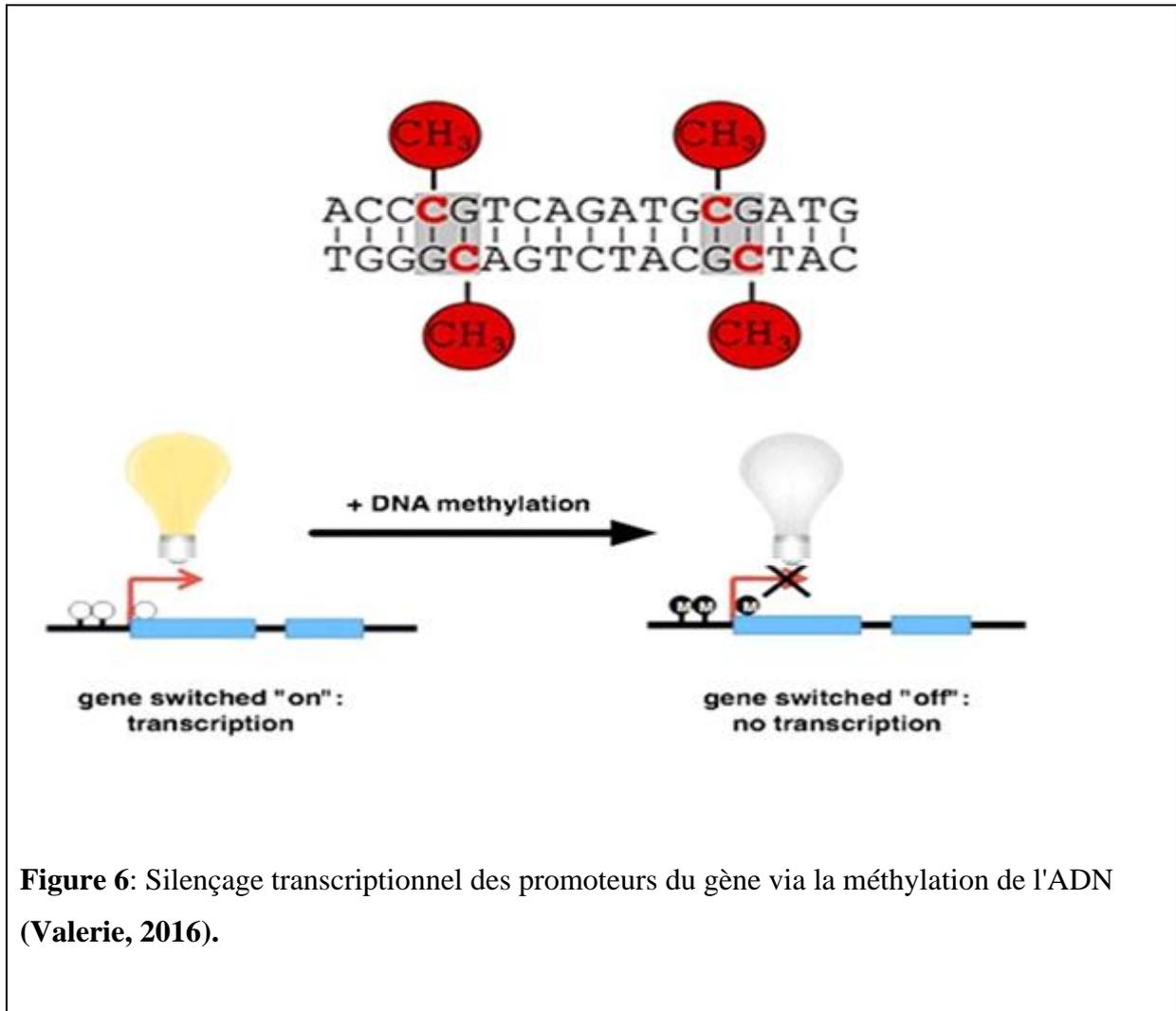


Figure 6: Silençage transcriptionnel des promoteurs du gène via la méthylation de l'ADN (Valerie, 2016).

Un gène hypométhylé contient peu de groupements méthyles. Un gène hyperméthylé contient quant à lui de nombreux groupements méthyles. En règle générale, l'hypométhylation des gènes induit une augmentation de leur activité et ainsi une augmentation de leur transcription. À l'inverse, l'hyperméthylation des gènes se traduit par une inhibition de leur activité en empêchant l'accès aux protéines de transcription. Les gènes sont alors mis sous

silence lorsque le promoteur du gène n'est pas visible (**Wahli et Constantin ,2011**). (**Blanc et Bovet, 2015**).

Cette règle n'est toutefois pas absolue. Il est possible que des gènes hypométhylés soient mis sous silence mais ceci reste une exception. (**Brun, 2015**). La méthylation des promoteurs de gènes permet de réguler l'expression génique. Ceci souligne l'importance de la méthylation de l'ADN dans la régulation de l'expression des gènes, qui peut conduire aux différences phénotypiques des individus (**Rush et al, 2014**).

Les méthylations de l'ADN sont initiées et catalysées par plusieurs enzymes appelées ADN méthyltransférases (DNMTs) (**Chango et Pogribny ,2015**). Ces enzymes permettent de transférer les groupements méthyles sur l'ADN. Les principales sont les DNMT 1, 2, 3a et 3b. Les DNMT 1 garantissent le maintien des méthylations lors des divisions cellulaires (par exemple lors du développement embryonnaire).

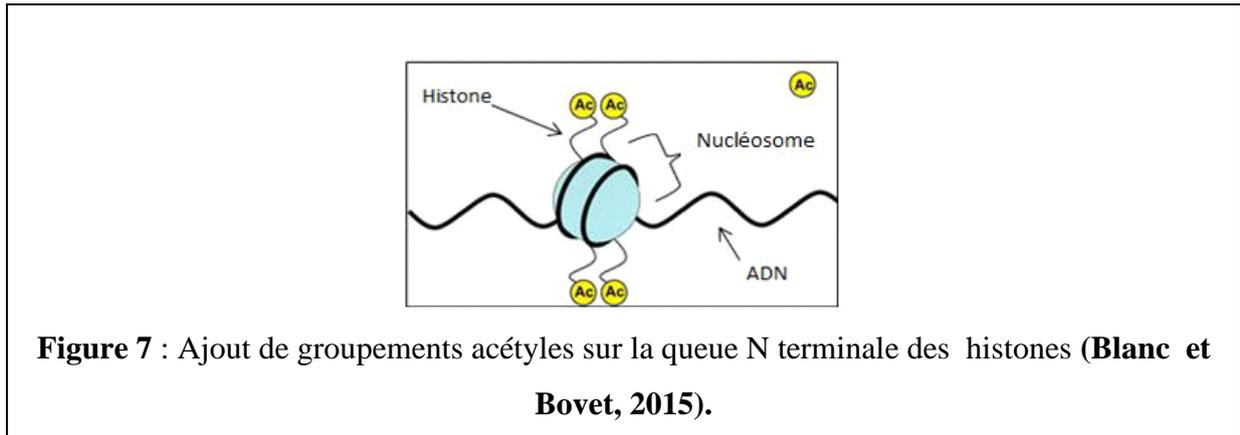
Les DNMT 3a et 3b sont impliquées dans la création des nouvelles méthylations. Les DNMT 2 ont, quant à elles, un rôle qui reste encore indéterminé. Les enzymes dites « déméthylases » permettent d'ôter les groupements méthyles, ce qui déméthyle un gène (**Rush et al, 2014**).

La Méthylation des cytosines (CpG) réprime l'expression des gènes (**Blanc et Bovet, 2015**).

3-2-Acétylation

-Définition

L'acétylation est l'ajout de groupements chimiques appelés « groupements acétyles » sur les histones ou d'autres protéines (**Brun, 2015**). Leur formule chimique est « COCH₃ » (**Wahli et Constantin, 2011**). Les acétylations sont toujours ajoutées sur la lysine des histones (**Brun, 2015**). Les acétylations se situent habituellement sur la queue N terminale des histones (**Lillycrop et Burdge , 2012**) (**Chango et Pogribny ,2015**) (Figure 7).



-Action de l'acétylation sur les gènes

Il existe de nombreuses enzymes modifiant les histones telles que les histones acétyltransférases. Ces enzymes permettent de transférer les groupements acétyles sur les histones. Les enzymes effaçant les modifications épigénétiques sur les histones sont les histones désacétylases (Lillicrop et Burdge, 2012). Ceci résulte en une fermeture de la chromatine et la mise sous silence de la transcription des gènes ou inversement (Dinh, 2015) (Lillicrop et Burdge, 2012). Il existe également des exceptions à cette règle (Brun, 2015) mais nous n'entrerons pas plus ici dans les détails. L'acétylation des histones favorise l'expression des gènes (Blanc et Bovet, 2015) (Figure 8) et (Figure 9).

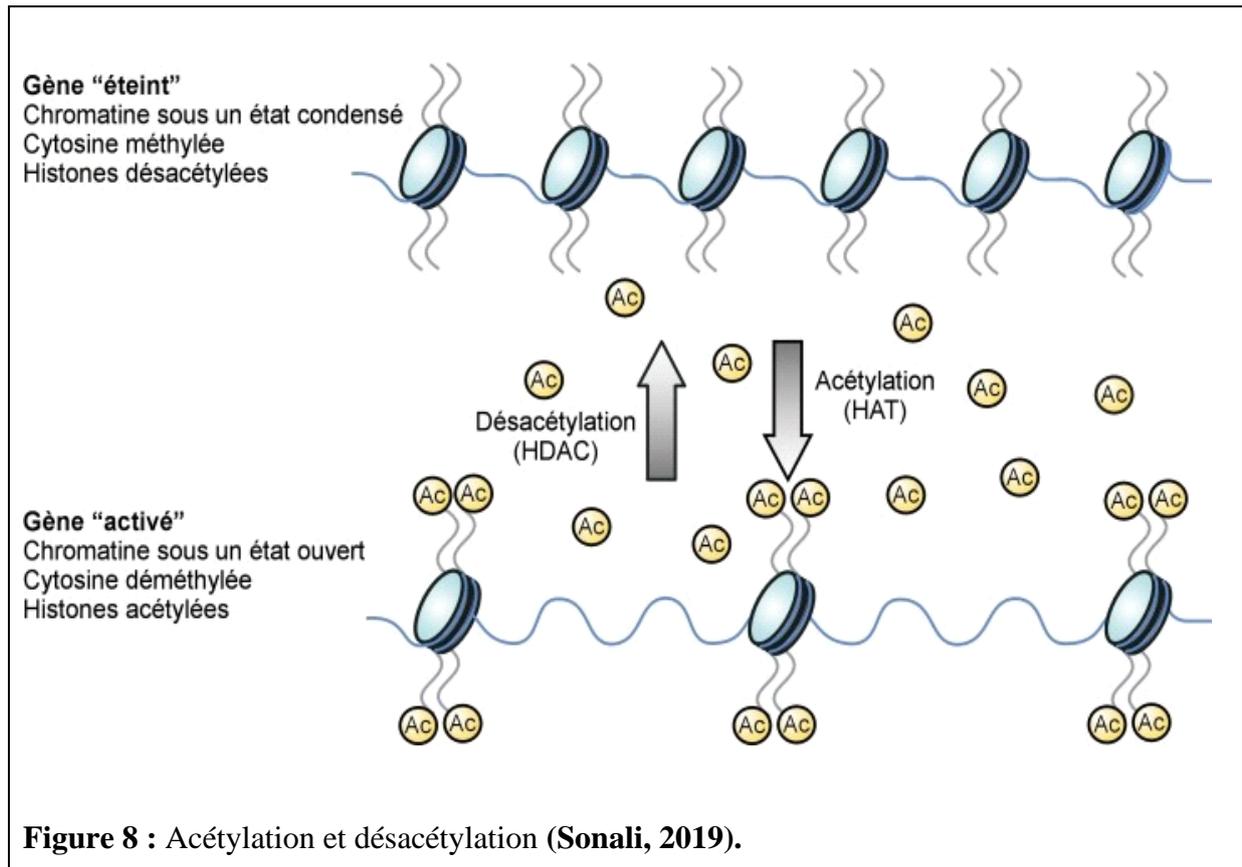


Figure 8 : Acétylation et désacétylation (Sonali, 2019).

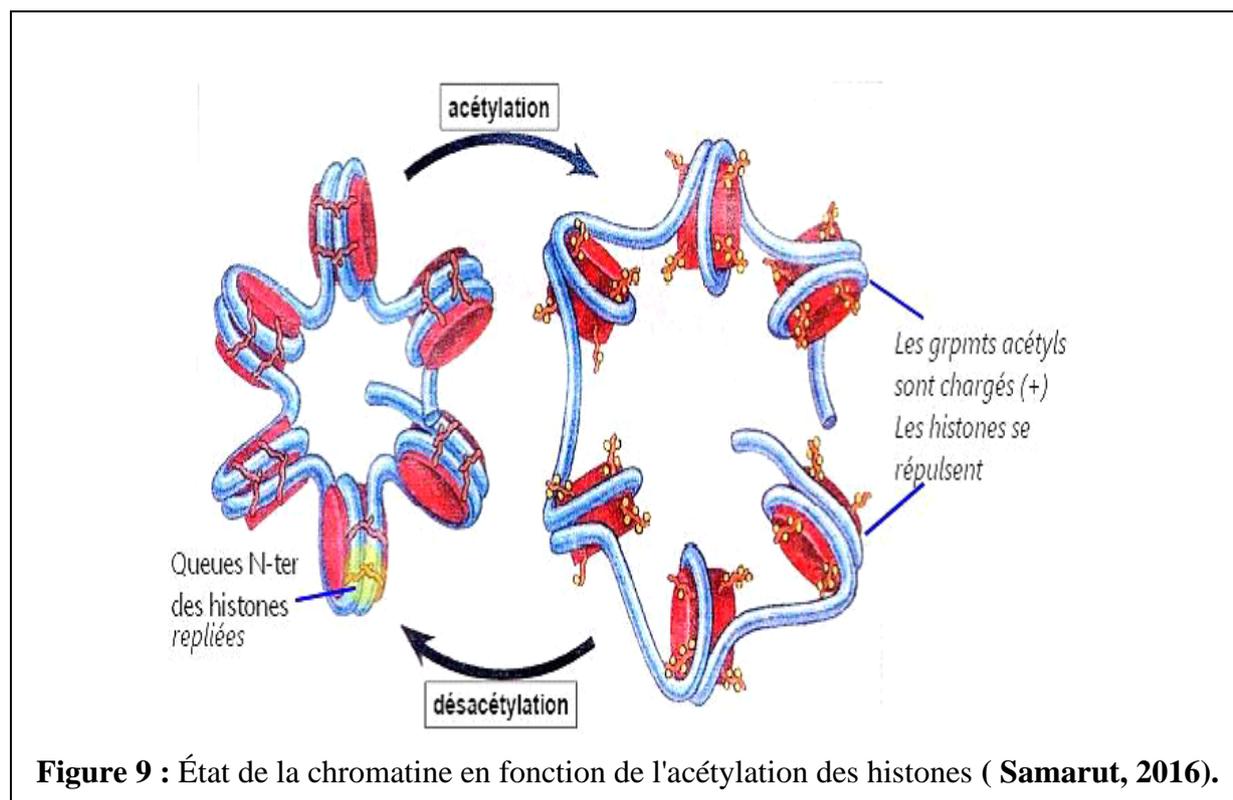


Figure 9 : État de la chromatine en fonction de l'acétylation des histones (Samarut, 2016).

3-3-Réversibilité de la méthylation et l'acétylation

Les micronutriments donneurs de groupements méthyles et acétyle sont ceux qui influencent sur l'expression des gènes (Lillycrop et Burdge , 2012) (Chango et Pogribny ,2015).

Contrairement aux mutations génotypiques, ces épi modifications (méthylation et l'acétylation) sont réversibles et fondent le développement des médicaments épigénétiques (Nicolas et al, 2016) (Tableau 2).

L'enzyme DNMT 1 permet de maintenir les groupements méthyles établis durant la différenciation cellulaire sur l'ADN durant la vie de l'individu (Waterland , 2009). Toutefois, ces méthylations peuvent être réversibles par les agents influençant les modifications épigénétiques qui sont l'alimentation, le développement intra-utérin, le tabac, l'alcool, le vieillissement, l'environnement pharmaceutique et chimique (arsenic, aflatoxine etc...) ainsi que par certains polymorphismes génétiques comme celui de l'enzyme méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR)38 (Roussel ,2015).

Le vieillissement engendre également des altérations de la méthylation de l'ADN. La magnitude des changements épigénétiques, le type de cellules dans lesquelles les modifications épigénétiques s'établissent, la prédisposition des individus aux modifications épigénétiques ainsi que les étapes les plus cruciales de la vie concernant ces modifications doivent encore être élucidés (Martínez et al, 2014) (Blanc et Bovet, 2015).

La réversibilité des marques épigénétiques laisse aussi la place à l'intervention thérapeutique. La fidélité de leur mise en place est la garantie de la longévité en bonne santé (Waddington, 1942).

Tableau 2: État de la chromatine en fonction de l'acétylation des histones et la méthylation de l'ADN (Samarut, 2016).

	Transcription active	Transcription inactive
État de la chromatine	Ouverte, sensibilité à la DNase I (euchromatine)	Condensée (hétérochromatine)
Acétylation des histones	Histones acétylées	Histones désacétylées
Méthylation de l'ADN (îlots CpG)	Faible méthylation sur promoteur	Forte méthylation sur promoteur

4-Hérédité épigénétique

Le code épigénétique se met en place tout au long de la vie et sa transmission à la première génération de la descendance est avérée, perturbant les notions d'hérédité classique (Waddington, 1942).

Bien que généralement réversibles, ces modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN, acétylation des histones) sont parfois suffisamment stables pour être transmises d'un en génération à l'autre (Kauwell, 2008).

Les modifications épigénétiques provenant de l'alimentation pourraient d'ailleurs être transmises sur trois générations (Brun, 2015). (Waterland et al, 2005).

Par cet effet transgénérationnel, il est probable que les individus subissent les conséquences d'événements environnementaux s'étant déroulés durant leur développement

intra-utérin ou durant l'adolescence de leurs parents voire de leurs grands-parents (Rush et al, 2014) (Wahli et Constantin ,2014).

L'épigénétique permet d'inscrire par-dessus notre matériel génétique certaines conditions environnementales. Ces modifications peuvent de temps à autre être transmises à la génération suivante. Les parents ne transmettent pas uniquement l'information génétique mais également des marques épigénétiques de leur vie qui se nomment empreintes génomiques (Wahli et Constantin, 2011).

Ceci est possible grâce à une sorte de « mémoire génétique » (Wahli et Constantin ,2014).D'ailleurs, il est possible d'étudier les méthylations sur une momie âgée de 5000 ans (Wahli et Constantin, 2011) (Blanc et Bovet, 2015). Cependant, si la suppression génétique se produit dans un sperme ou un ovule et aboutit à un ovule fécondé, ces changements peuvent être transmis à la génération suivante (Boeree , 1997).De plus, les histones sont partiellement transmissibles de la cellule mère à la cellule fille, l'information épigénétique est donc potentiellement conservée (Samarut, 2016) (Figure11).

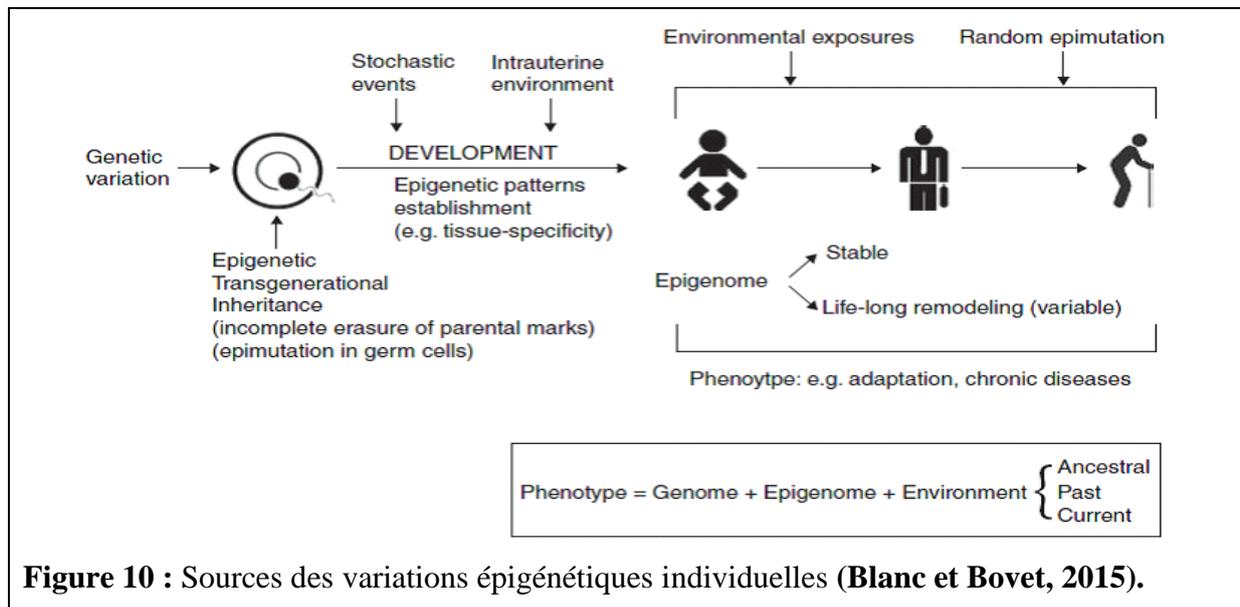


Figure 10 : Sources des variations épigénétiques individuelles (Blanc et Bovet, 2015).

Donc la responsabilité de l'individu à sa santé et à celle de ses descendants dépend de ce qu'il mange et de son style de vie.

CHAPITRE 03 :
L'effet de la nutrition sur les
gènes

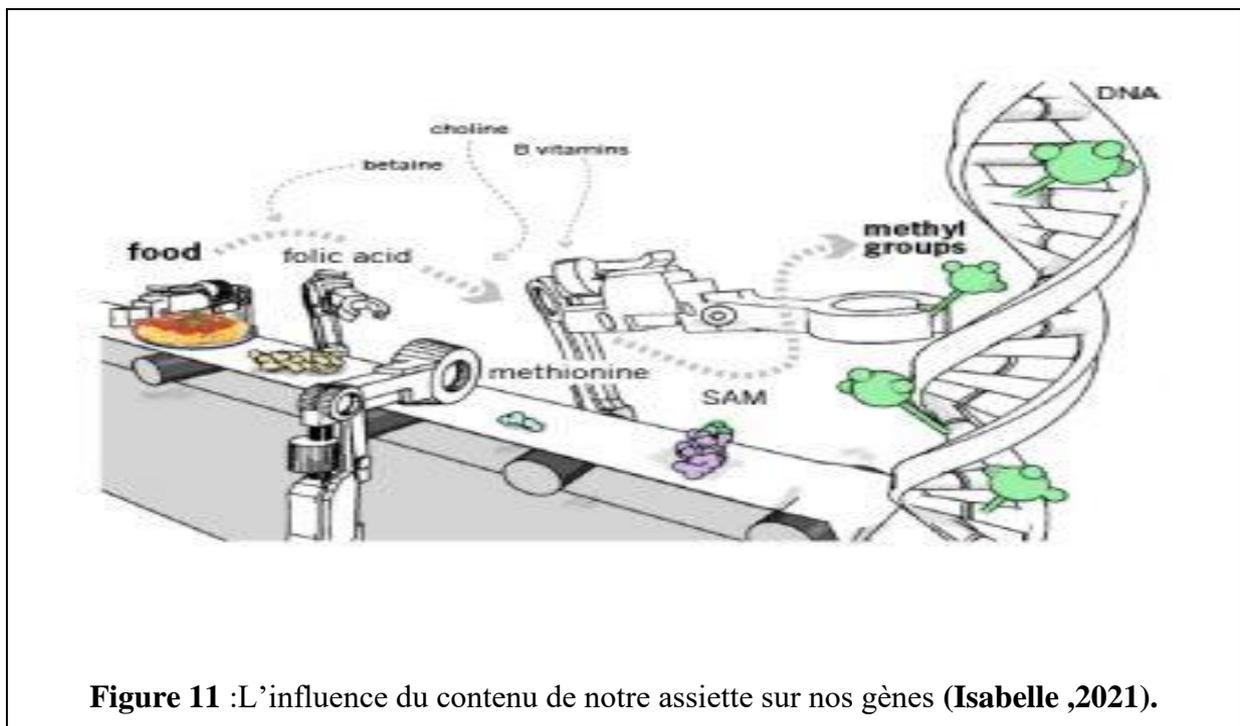
Chapitre 3 : Effet de la nutrition sur les gènes

Généralités

L'alimentation peut induire des changements au sein de l'épigénome et avoir un impact sur le développement de maladies (Camp et Trujillo, 2014) (Kauwell , 2009).

L'alimentation contient des facteurs diététiques influençant la méthylation de l'ADN. Il s'agit de l'acide folique (vitamine B9), la cobalamine (vitamine B12), la pyridoxine (vitamine B6), la méthionine⁴⁰, la choline, la bétaine, l'alcool, les polyphénols, la génistéine⁴⁴ l'arsenic, le sélénium, la vitamine A, l'équol, les fibres et le zinc et d'autres (Kauwell , 2009).

Parmi ces facteurs diététiques, certains sont des micronutriments capables de transmettre des groupements méthyles afin de favoriser la méthylation de l'ADN. Ceux-ci se nomment « micronutriments donneurs de groupements méthyles ». Les principaux sont la vitamine B9, la méthionine, la choline et la bétaine (Figure 12).



L'impact de la totalité de ces facteurs diététiques sur les autres composants de l'épigénome (modifications des histones et miARN) n'est pas encore bien défini (Chango et

Pogribny , 2015). Les micronutriments donneurs de groupements méthyles ont un rôle fondamental lors de la période périconceptionnelle (**Rush et al, 2014**).

De plus, d'autres composants alimentaires tels que les acides aminés, les lipides, les glucides et certaines vitamines peuvent également influencer la fonction du génome in utero et au début de la vie. Ces composants alimentaires influencent les modifications épigénétiques en affectant les composants de l'épigénome. Certains composants alimentaires peuvent induire des effets épigénétiques favorables pour la santé et inversement. Dès lors, il est primordial de parvenir à identifier à la fois l'impact épigénétique favorable et défavorable des constituants alimentaires (**Chango et Pogribny ,2015**).

De plus, on détermine les modifications épigénétiques désirées sur un gène cible par l'alimentation, En comparaison aux actions des médicaments, celles exercées par les micronutriments impliquent un nombre considérable de mécanismes imbriqués les uns aux autres (**Wahli et Constantin, 2011**) (**Blanc et Bovet, 2015**) (Figure 13).

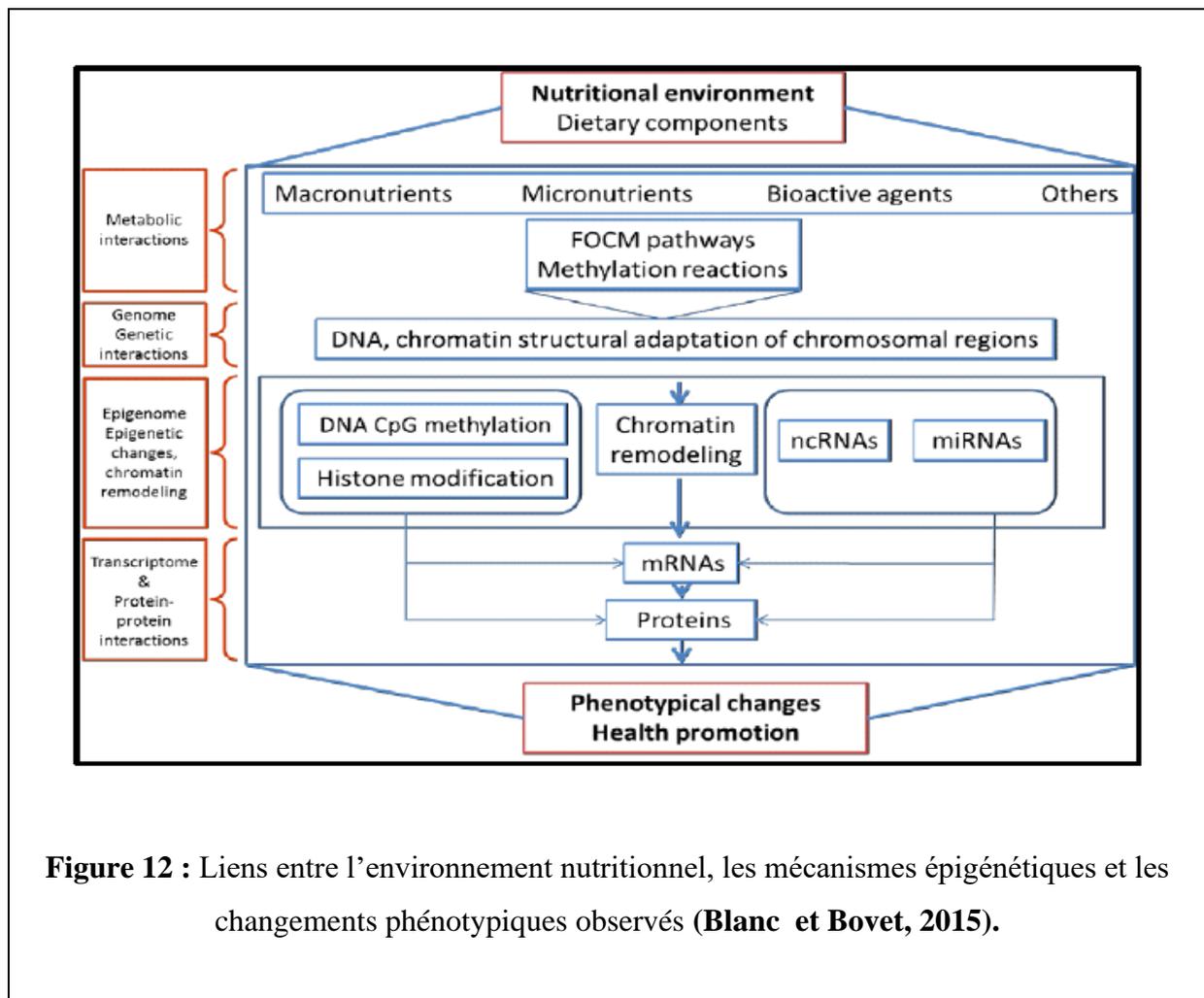


Figure 12 : Liens entre l'environnement nutritionnel, les mécanismes épigénétiques et les changements phénotypiques observés (**Blanc et Bovet, 2015**).

-Exemple de la glucokinase et de la phosphoénolpyruvate carboxykinase

Le foie d'un mammifère a la propriété de capter et de métaboliser le glucose qui arrive dans la veine porte. Enzyme impliquée dans ce processus, la glucokinase n'est nécessaire que chez un individu absorbant régulièrement des glucides. Mais le foie a également la propriété de synthétiser de novo du glucose (néoglucogénèse) lorsque l'intestin n'en délivre plus. Il le déverse alors dans la circulation pour les organes qui en ont un besoin continu, comme le cerveau. La phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), enzyme de la néoglucogénèse, est donc nécessaire en cas d'arrêt des apports en glucose (**Iynedjian et al, 1995**).

Dans les minutes qui suivent l'absorption d'un repas glucidique, les ARNm de la PEPCK diminuent rapidement et les ARNm de la glucokinase apparaissent. Le gène de la glucokinase est alors transcrit mais le gène de la PEPCK ne l'est plus. Le foie est dans un mode "utilisation de glucose". Des mécanismes spécifiques se chargent également de dégrader les ARNm de la PEPCK (**Pascal, 1999**).

L'abondance cellulaire d'un ARNm peut être mesurée par une technique appelée "Northern-blot". Les ARNm sont extraits, déposés sur une membrane spéciale et mis en présence (hybridation) d'une sonde (séquence complémentaire de l'ARNm considéré, synthétisée artificiellement et rendue radioactive). La membrane est mise au contact d'un film photographique qui sera plus ou moins impressionné par la sonde radioactive. L'intensité de la tâche est alors proportionnelle à la quantité de l'ARNm (**Porchet et Aubert, 2000**) (Figure13).

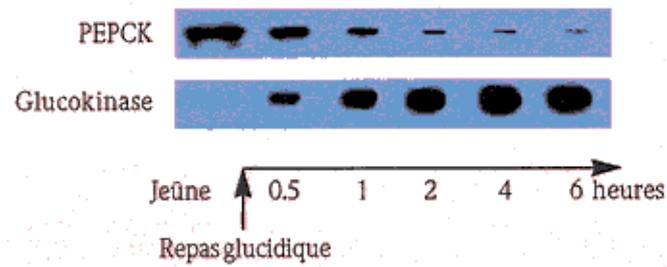


Figure13 : Modification de l'expression des gènes par l'environnement nutritionnel. Cette figure illustre l'évolution de la quantité d'ARNm de la glucokinase et de la PEPCK dans un cycle jeûne-repas glucidique chez un rat. Après 24h de jeûne, les ARNm de la PEPCK sont abondants dans le foie, ceux de la glucokinase indécélabes. Le gène de la PEPCK est transcrit mais non celui de la glucokinase. Le foie est dans un mode "production de glucose (**Pascal, 1999**).

-Exemple de gène Agouti : Pour étudier l'effet de la nourriture sur le gène Agouti responsable de la couleur de la fourrure chez les animaux, les scientifiques ont divisé en deux parties des souris gravides qui sont complètement similaires dans la constitution génétique et l'environnement, ils ont nourri la première d'entre elles avec des compléments nutritionnels riches en vitamine B12. Et l'autre n'a pris aucun supplément nutritionnel. Le résultat a été un changement de la couleur de la fourrure des premiers filial en brun, tandis que les filial de l'autre échantillon ont conservé les mêmes caractéristiques de la mère et sont sortis avec une couleur jaune correspondante (**Randy, 2003**) (Figure15).

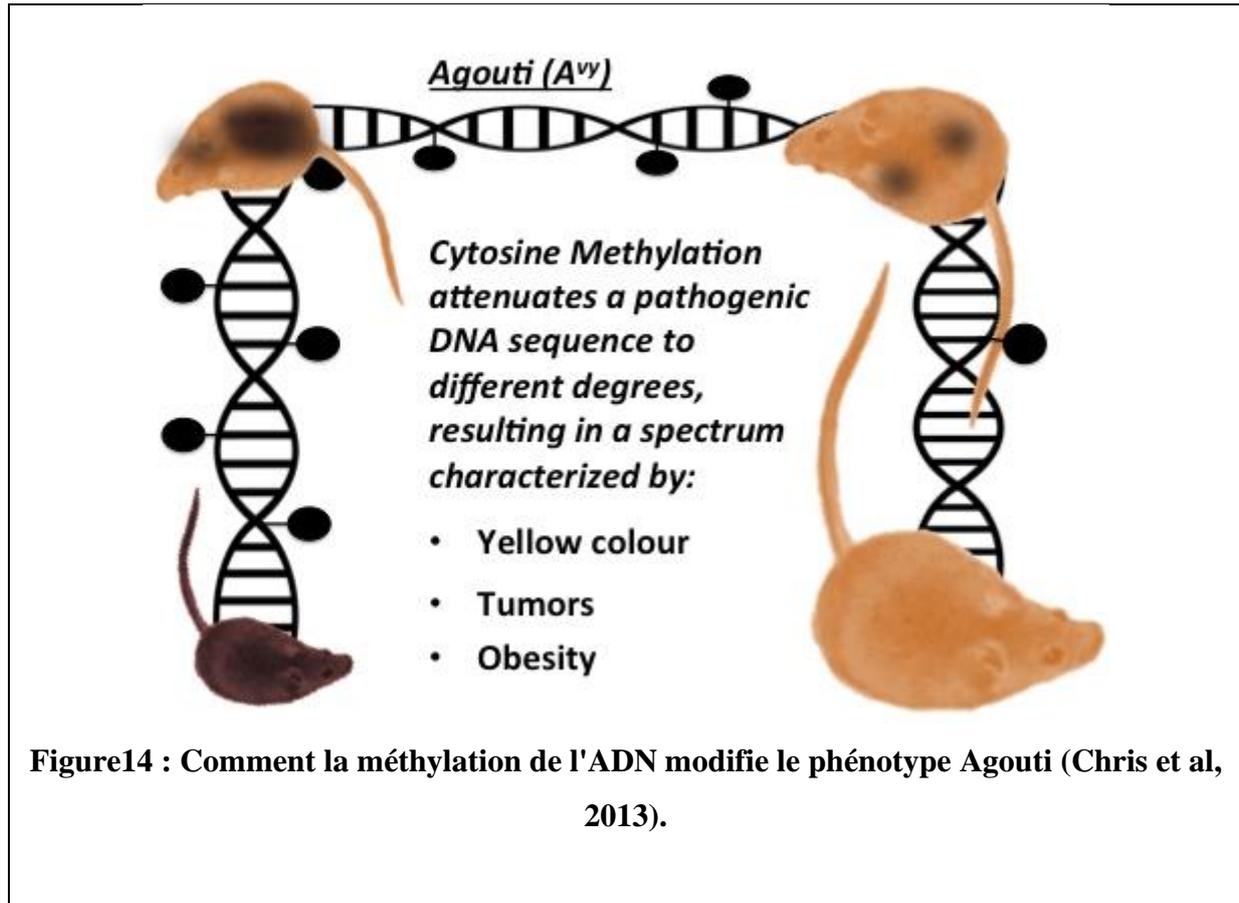


Figure14 : Comment la méthylation de l'ADN modifie le phénotype Agouti (Chris et al, 2013).

1-Effet des (Glucides, Acides gras, Méthionine, et Cholestérol)

-Glucides

Dans les cellules bêta-pancréatiques des îlots de Langerhans, le glucose active non seulement la sécrétion d'insuline mais également la transcription du gène de l'insuline. Le glucose entraînerait le transfert, du cytoplasme vers le noyau, d'un facteur de transcription indispensable à la transcription de ce gène.

Dans le foie, lors d'une absorption importante de glucose, une partie de celui-ci est convertie en acides gras dans la voie de la lipogenèse (c'est la voie métabolique qui permet en gavant des oies avec du maïs d'obtenir le foie gras). In vitro, des concentrations de glucose de l'ordre de 2-3 g/l (équivalentes à celles du sang veineux portal) sont capables d'activer la transcription des gènes de la synthase des acides gras et de l'acétyl-CoA carboxylase, deux enzymes clefs de cette voie métabolique. Le mode d'action du glucose sur ces gènes n'est pas encore élucidé (Pascal, 1999).

-Acides gras

Ils peuvent activer l'expression des gènes codant pour certains de leurs transporteurs dans l'intestin et dans le tissu adipeux, ou pour des protéines impliquées dans leur métabolisme. Leur mécanisme d'action implique la liaison de ces acides gras à un facteur de transcription nucléaire appelé PPAR ("Peroxisome Proliferator Activated Receptor"). Le PPAR est aussi impliqué dans la différenciation de pré adipocytes en adipocytes. Il n'est donc pas exclu que les acides gras puissent contribuer à moduler le nombre d'adipocytes.

Certains acides gras, les acides gras polyinsaturés, sont par contre capables d'inhiber l'expression des gènes impliqués dans la lipogenèse lorsqu'ils sont inclus en très faibles quantités dans le régime des rongeurs. Le mécanisme impliqué reste actuellement inconnu **(Pascal, 1999)**.

-Méthionine

La méthionine est un acide aminé soufré essentiel. Elle joue un rôle important dans l'expression génique **(Wahli et Constantin, 2011)**, en participant à la synthèse protéique et à la production de la SAM **(Rees, 2006)**. De plus, elle est le précurseur de l'homocystéine **(Garlick, 2006)**.

La méthionine est capable d'induire des méthylations et des acétylations et a la capacité de rendre réversibles les méthylations et les acétylations antérieures **(Wahli et Constantin, 2011)**.

Elle se retrouve dans les produits d'origine animale contenant des protéines (en moyenne 51 600 mg pour 100 g) **(Wahli et Constantin, 2011) (Souci et al, 2008)**. On en retrouve également dans certains aliments végétaux comme les noix (220 mg pour 100 g), les céréales⁵² (170 à 250 mg pour 100g), les brocolis et les choux fleurs (50 mg pour 100 g), les champignons (35 à 60 mg pour 100 g), les haricots verts et les pommes de terre (30 à 35 mg pour 100 g) **(Wahli et Constantin, 2011) (Souci et al, 2008)**.

En effet, les interactions métaboliques entre les apports alimentaires en méthionine, en vitamine B9 et en choline peuvent changer les besoins en méthionine. Toutefois, une dose de 16 mg par kg de poids corporel par jour est considérée comme sans danger **(Garlick, 2006)**.

Si la cellule dispose d'une source suffisante de méthionine et de sa forme active la SAM, les réactions de méthylation seront assurées dans des conditions idéales (**Roussel, 2015**) (**Blanc, 2015**).

-Cholestérol

Indispensable au bon fonctionnement cellulaire, le cholestérol peut avoir une origine endogène (synthèse) ou exogène après captage de celui contenu dans des lipoprotéines de type "Low Density Lipoprotein" (ou LDL) riches en cholestérol. Lorsque les quantités de cholestérol sont suffisantes dans la cellule, les gènes codant pour les enzymes de synthèse du cholestérol et pour les récepteurs membranaires aux LDL ne sont pas exprimés.

En revanche, si les quantités de cholestérol cellulaire deviennent insuffisantes, l'expression de ces gènes augmente. Les mécanismes moléculaires sous-jacents sont maintenant bien élucidés (**Pascal, 1999**).

2- Effet des sels minéraux

-Magnésium

- Requis comme cofacteur pour une variété d'ADN polymérase, en nucléotide réparation par excision, réparation par excision de la base et réparation de discordance. Essentiel pour polymérisation des microtubules et ségrégation chromosomique.

- Sa carence cause la réduction de la fidélité de la réplication de l'ADN. Capacité de réparation de l'ADN réduite. Erreurs de ségrégation chromosomique (**Raffaele et al, 2019**).

- Zinc

Le zinc a un rôle structural, régulateur ou catalytique d'un grand nombre d'enzymes. Il a un rôle important dans la stabilisation du matériel génétique, et est un composant essentiel de certaines enzymes qui participent à la synthèse des acides nucléiques. À peu près 1 % du génome humain code des protéines à doigt de zinc qui jouent un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes.

En dehors des cellules circulantes (lymphocytes, granulocytes), les tissus les plus rapidement affectés par un déficit en zinc sont le thymus, le foie, les reins, la rate et les testicules (**Williams . 1970**), en provoquant stress de réplication de l'ADN. Augmentation de

l'ADN oxydation, cassures d'ADN et élévation taux de dommages chromosomiques (**Raffaele et al, 2019**).

-Sélénium (Se)

Le sélénium un puissant antioxydant, qui soutient de nombreux processus vitaux dans le corps, en particulier si le sélénium est associé à la vitamine E. il se trouve dans les grains entiers, les noix, le brocoli, les oignons, l'ail et les fruits de mer.

Plusieurs études antérieures ont montré qu'une alimentation riche en sélénium, comme le brocoli et le chou-fleur, réduit le risque de développer un cancer de la prostate et du côlon, en activant certains gènes qui réduisent l'effort qui conduit à la formation de cellules cancéreuses (**Hamdi, 2018**).

Il a été associé à une réduction du risque de cancer dans plusieurs études épidémiologiques (**Salonen et al 1984**). Il a également été démontré qu'une carence en Se augmente la carcinogénèse cutanée mammaire (**Daniel et IP, 1985**).

Dans une autre étude menée sur des hommes à risque de cancer de la prostate qui ont été nourris avec 400 grammes de chou-fleur pendant un an, les scientifiques ont observé un changement dans l'expression des gènes qui réduit le risque de cancer de la prostate. En revanche, une alimentation riche en chou-fleur ne donne pas le même résultat pour toutes les personnes, car les personnes qui possèdent un type spécifique de gène connu sous le nom de (génotype GSTM1) conduisent à elles seules à une carcinogénèse de la prostate (**Hamdi , 2018**).

-Fer

- Les protéines du cluster est une protéine fer-soufre, abrégée en protéine Fe-S conduisent fonctions dans la réplication de l'ADN ainsi que dans la réparation de l'ADN processus ou la régulation des longueurs des télomères .Nécessaire également en tant que composant du ribonucléotide réductase et mitochondriale cytochromes.

-Sa carence cause l'augmentation du stress de réplication de l'ADN. Réduction de la capacité de réparation de l'ADN et augmentation de la propension à l'oxydation dommages à l'ADN mitochondrial. Contrôle de la longueur des télomères altéré (**Raffaele et al, 2019**).

3- Effet des vitamines

- Vitamine B2 (Riboflavine)

La vitamine B2, appelée riboflavine, est une vitamine hydrosoluble. Elle intervient comme composé de diverses coenzymes (**Papadakis, 2014**).

Elle participe à de nombreuses réactions dans les métabolismes des lipides, glucides et protéines et également à la production d'énergie par la chaîne respiratoire. Finalement, elle transforme les vitamines B6 et B9 en leurs formes actives (**Rush et al, 2014**). Les recommandations de consommation alimentaire pour les femmes enceintes sont de 1.3 à 1.5 mg par jour

La vitamine B2 se retrouve dans de nombreuses denrées d'origine animale telles que la viande ou le lait (environ 0,2 mg pour 100 g). Les légumes verts comme les épinards (0,2 mg pour 100 g) et les brocolis (0.18 mg pour 100 g) en contiennent également (**Taylor, 2011**) (**Souci et al, 2008**).

La carence en vitamine B2 est plutôt rare au vu des réserves corporelles importantes et des nombreuses sources alimentaires .

Toutefois, une carence sévère en vitamine B2 peut affecter un grand nombre de systèmes enzymatiques (**Papadakis, 2014**). Ce déficit s'accompagne la plupart du temps par une insuffisance en vitamines du groupe B (par exemple la vitamine B6) (**Taylor, 2011**) .

Une carence chez la femme enceinte induit 4,7 fois plus de risques de développer une pré-éclampsie, c'est-à-dire une augmentation de la pression artérielle, une présence de protéines dans les urines et des œdèmes (**Papadakis, 2014**).

Ces problèmes induisent un mauvais fonctionnement du placenta et un apport moindre en nutriments et en oxygène. Le fœtus souffre alors d'un retard de croissance intra-utérin et le risque de prématurité est augmenté (**Ditiseim et Pechère, 2014**) (**Blanc et Bovet , 2015**)

- Vitamine B3 (Niacine) (PP)

- Également appelée acide nicotinique et nicotinamide, qui sont des précurseurs de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et nicotinamide adénine phosphate de dinucléotide (NADP)

- Requis comme substrat pour poly (ADPribose) polymérase (PARP), qui détecte les cassures d'ADN simple brin (SSB) et recrute la réparation de l'ADN complexes au site des SSB. PARP une activité est également requise pour les télomères maintien de la longueur **(Raffaele et al, 2019)**.

- Vitamine B6 (Pyridoxine)

La vitamine B6 est une vitamine hydrosoluble impliquée dans les métabolismes des acides aminés, des lipides, dans la synthèse de glycogène et de neurotransmetteurs **(Rush et al, 2014)** . De plus, elle participe à la synthèse de l'hémoglobine .

Les recommandations nutritionnelles s'élèvent à 1.9 à 2 mg par jour pour les femmes enceintes .

La vitamine B6 est apportée par les protéines d'origine végétale ou animale .Les principales sources sont les sardines et le saumon (1 mg pour 100 g), les lentilles (0,55 mg pour 100 g), les germes de blé (0,5 mg pour 100 g), le foie de veau (0.2 mg pour 100 g) **(Souci et al, 2008)**. Les femmes enceintes ne représentent pas un groupe à risque de carences

Cependant, une carence en vitamine B6 provoque des dermatites et des inflammations des muqueuses, des gerçures à la bouche et aux lèvres, certaines formes d'anémies et des troubles neurologiques .

De plus, un déficit en vitamine B6 peut induire une hyperhomocystéinémie puisque l'homocystéine ne peut plus être dégradée en cystéine **(Rush et al, 2014)**. L'hyperhomocystéinémie induit le développement de thromboses artérielles ou veineuses ainsi qu'une athérosclérose précoce **(Consulte et Cacoub , 1999) (Blanc et Bovet, 2015)**.

Un article récent décrit la conjugaison de la vitamine B6 au corépresseur transcriptionnel RIP140.Cette modification post-traductionnelle augmente l'activité répressive de RIP140 en régulant sa localisation subcellulaire et sa capacité à interagir avec différents partenaires protéiques. Enfin, certaines des propriétés antitumorales de la vitamine B6 peuvent impliquer un effet indirect sur le niveau de méthylation de l'ADN ou des histones au travers de son rôle dans le cycle des donneurs de méthyles. L'ensemble de ces données mécanistiques et cliniques justifient la mise en place d'autres études visant à préciser le mécanisme d'action de la vitamine B6 et son intérêt thérapeutique éventuel en association avec les traitements conventionnels **(Guillaume et al, 2011)**.

- Vitamine B9 (Acide folique)

- L'acide folique offre des avantages majeurs pour la santé, notamment la prévention des malformations congénitales, des maladies cardiaques et de certains types de cancer. Plusieurs études ont été menées pour comprendre le rôle du folate dans les changements génétiques dans le cadre du processus de méthylation de l'ADN (**John et al, 2008**).

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail donne une définition des termes suivants : « Les folates sont les formes de la vitamine B9 présentes naturellement dans les aliments. L'acide folique est la forme synthétisée servant de supplément » .

L'une des études controversées était celle qui liait la consommation d'acide folique d'une mère enceinte et la prévalence de l'asthme chez les enfants au doublement au cours des vingt-cinq dernières années en Amérique. L'étude a abouti à la conclusion que la modification de la méthylation de l'ADN du fœtus due à l'acide folique conduit à un défaut de son système immunitaire et donc à son développement d'asthme (**John et al, 2008**).

Dans une autre étude examinant l'effet de grandes quantités d'acide folique sur la santé, les scientifiques ont conclu que l'augmentation conduit à une augmentation de la croissance des tumeurs en raison de son rôle dans la sécrétion d'ADN. Mais une autre étude a démontré la faisabilité d'une augmentation de l'acide folique chez les nourrissons qui possèdent un gène dans lequel il y a (allèle 677T) pour prolonger leur vie (**Yates et Lucock , 2008**).

La vitamine B9 contribue entre autre à la division cellulaire lors du développement du fœtus et à la fonctionnalité placentaire (**Chango et Pogribny,2015**)

Elle participe à la stabilité et à l'expression génique (**Stover et Caudill, 2008**) . Grâce à la synthèse et à l'échange de groupements méthyles (**Guéant et al, 2012**). Cette vitamine est indispensable à la réparation de l'ADN et est un cofacteur de nombreuses réactions biochimiques (**Rush et al, 2014**).

Les recommandations en vitamine B9 pour la femme enceinte s'élèvent à 600 µg par jour .La vitamine B9 se trouve essentiellement dans la levure (3'200 µg pour 100 g) et le foie (323 µg pour 100 g⁵⁰). Les légumes verts et les pois chiches en contiennent 100 à 200 µg

pour 100 g (124). La salade, les châtaignes, les œufs, les noix, les amandes et le pâté de foie apportent en moyenne 60 µg pour 100 g de vitamine B9 (**Souci et al, 2008**).

Il est difficile d'atteindre les recommandations en vitamine B9 par l'alimentation .

Des apports insuffisants en acide folique peuvent induire une non-fermeture du tube neuronal appelé « spina bifida » (**Rush et al ,2014**) (**Blanc et Bovet, 2015**).

- Vitamine B12 (Cobalamine)

La vitamine B12, hydrosoluble, est également connue sous le nom de cobalamine Elle est nécessaire au renouvellement cellulaire, à la formation des globules rouges et assure une fonction neurologique normale (**Rush et al, 2014**).

Les recommandations de consommation en vitamine B12 pour les femmes enceintes sont de 3.5 µg par jour, celle-ci est présente dans la plupart des produits d'origine animale tels que la viande (0.6 à 3 µg pour 100 g⁵⁶), les œufs (1.9 µg pour 100 g), le poisson⁵⁷ (1.2 µg pour 100 g), le fromage (2.4 µg⁵⁸ pour 100 g), le lait et les yaourts (0.4 µg pour 100 g) (**Souci et al, 2008**) (**Junod, 2013**).

Une carence en vitamine B12, en écartant les étiologies de maladies ou de malabsorption, représente 2% des cas recensés (**Rufenacht et al, 2008**). De plus, la carence provoque un défaut de synthèse de l'ADN ainsi qu'un défaut de formation de la myéline ⁵⁹ (**Junod, 2013**). (**Blanc et Bovet, 2015**).

4- Effet des antioxydants phytochimiques

- **Catéchines:** Étude de l'effet des catéchines du thé sur le poids, l'accumulation de graisse et les gènes (messagers de l'ARN) responsables de la combustion des graisses chez la souris. Après quatre mois d'alimentation des souris avec un régime riche en graisses qui a conduit à une augmentation du poids, une accumulation de graisse et la sécrétion de leptine, des catéchines ont été ajoutées au régime, ce qui a conduit à une réduction de poids, et de la leptine, en activant la transcription (Acyl COA déshydrogénase à chaîne moyenne) qui peut stimuler le processus de combustion du graisse dans le foie (**Takatoshi et al, 2001**).

- **Polyphénols:** Les polyphénols se trouvent dans de nombreux aliments, tels que les fruits, les légumes et les noix. Plusieurs études ont montré que les polyphénols ont un effet sur

la transcription des gènes qui inhibent la croissance tumorale et inhibent les gènes qui conduisent à la propagation des tumeurs d'un endroit à un autre (**Hamdi, 2018**).

5-Conséquences du Carence en micronutriments

Des conséquences épigénétiques intergénérationnelles « que nous commençons à peine à comprendre sont peut-être les plus préoccupants. Donc les carences alimentaires conduisent à une diminution de l'intégrité du matériel génétique (**Bailey et al, 2015**) (Tableau 3).

Tableau 3 : Carence en micronutriments et conséquence sur le génome (**Wahli et Constantin, 2011**).

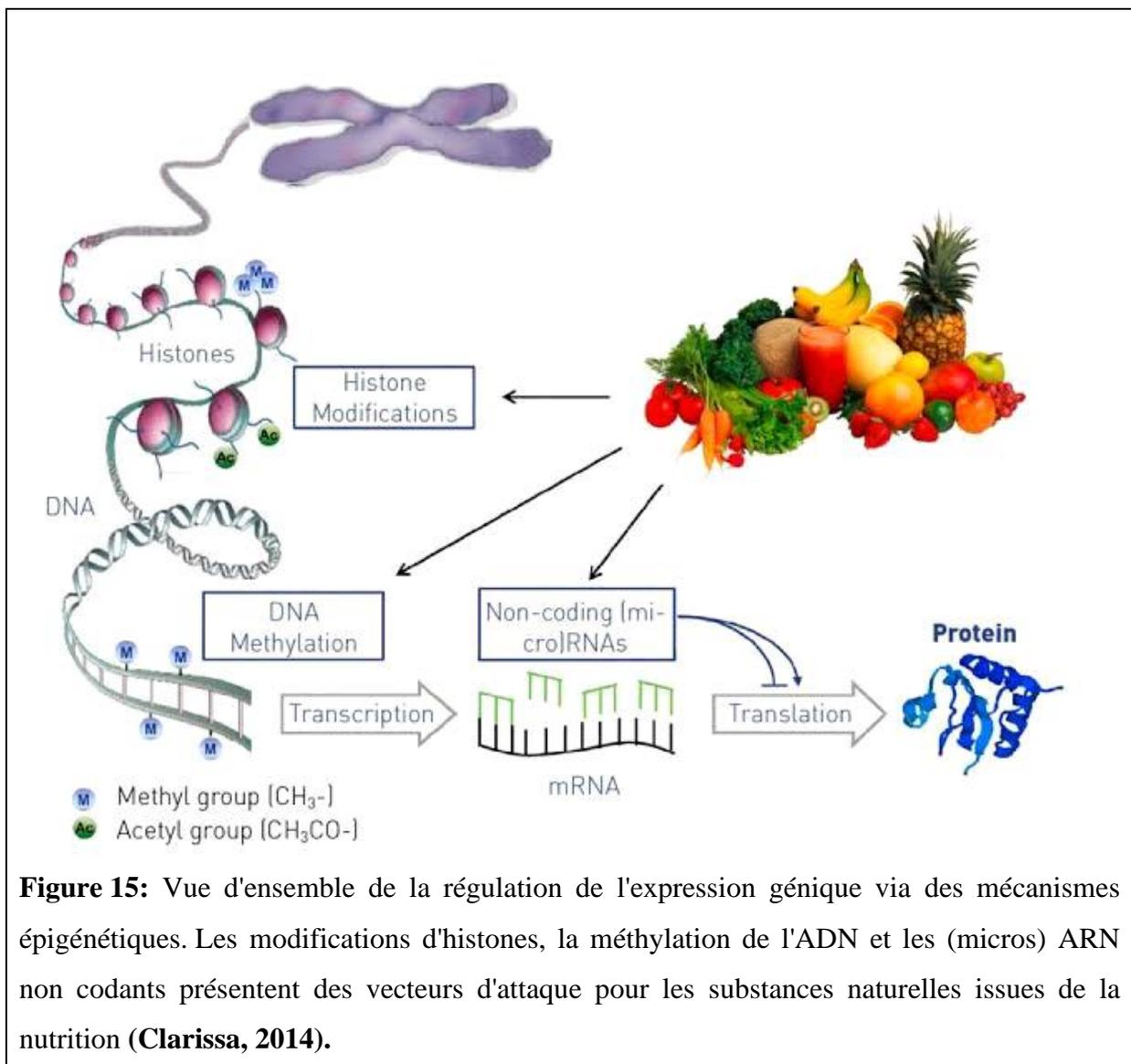
Micronutriment	Conséquences d'une carence
Vitamine C et E	Cassures des brins d'ADN et des chromosomes, lésions oxydatives.
Folates et vitamine B2, B6, B12	Incorporation faussée de l'Uracil (à la place de la Tymidine) dans l'ADN, cassure des chromosomes, hyperméthylation de l'ADN.
Niacine	Augmentation du taux de cassures non réparées dans l'ADN, de cassures des chromosomes et de sensibilité aux substances mutagènes.
Zinc	Oxydation de l'ADN, cassure des brins d'ADN et dommages aux chromosomes.
Fer	Réduction de l'efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN et augmentation du risque de dommages oxydatifs à l'ADN des mitochondries
Magnésium	Réduction de la fidélité de la réplication de l'ADN, de l'efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN, erreurs dans la disposition des chromosomes lors de la division cellulaire

CHAPITRE 04 :
Contrôle de l'expression
génétique par facteurs
alimentaires

Chapitre 4 : Contrôle de l'expression génétique par facteurs alimentaire

1- Constitution génétique et réduction des maladies par la nutrition

La plupart des maladies résultent de quatre déséquilibres : l'oxydation, le métabolisme, l'inflammation ou le stress psychologique. La science de l'effet de la nutrition sur la génétique cherche à comprendre l'effet de l'alimentation sur les trois premiers déséquilibres. Ce qui rend l'étude de la relation entre la nutrition et les gènes plus complexe et difficile à prédire ses résultats, tout en exigeant un degré élevé de contrôle sur le type de gènes et les facteurs environnementaux environnants. Les nutriments modifient l'expression des gènes par la régulation des gènes, la transduction du signal, la synthèse des protéines et les fonctions (Andreu, 2007) (Nathaniel, 2007) (Figure 15).



Tous les types de nutriments, des glucides aux lipides en passant par les acides aminés, les vitamines, les minéraux, sont capables de moduler l'expression des gènes (**Pascal, 1999**).

Cela nous donne une meilleure image de l'effet négatif et positif de la nourriture sur nos systèmes vitaux. Avant que la maladie ne frappe.

Donc l'effet de l'alimentation sur la santé d'un individu dépend de la constitution génétique. (**Andreu, 2007**) (**Nathaniel, 2007**).

Depuis que les centres scientifiques ont lancé leurs recherches sur l'effet de la nutrition sur les gènes, les produits commerciaux commercialisés sous ce slogan se sont répandus en même temps. Le problème de ces produits pour les scientifiques comme pour les consommateurs est qu'ils ne se révèlent pas aussi utiles pour tout le monde (**Siân et Astley, 2007**).

La recherche sur l'effet de la nutrition sur les gènes fait face à un certain nombre de défis, qui sont résumés dans l'identification des gènes qui causent ou sont un agent causal des maladies chroniques et pour déterminer les nutriments qui affectent directement l'activité de ces gènes, en tenant compte tenir compte des facteurs environnementaux environnants (**Nathaniel, 2007**).

2-Nutriments et régulation épigénétique des gènes

La régulation de l'expression des gènes désigne l'ensemble de mécanismes mis en œuvre pour passer de l'information génétique incluse dans une séquence d'ADN à un produit de gène fonctionnel (ARN ou protéine) (**Jaenish et Bird, 2003**).

Elle a pour effet de moduler, d'augmenter les ou de diminuer la quantité des produits de l'expression des gènes (ARN, protéines).

Ces régulations épigénétiques concernent les régulations faisant intervenir la chromatine (et non la séquence d'ADN) (**Samarut, 2016**).

Par exemple, les hormones contrôlent certains gènes. , Comme le gène PEPCK est activé par le glucagon et inhibé par l'insuline, alors que le gène de la glucokinase est activé par l'insuline et inactivé par le glucagon (**Pascal, 2015**).

Les gènes sont transcrits par la machinerie cellulaire et ensuite traduits en protéines. La transcription et la traduction des gènes sont des processus hautement régulés par différents mécanismes, comme les facteurs de transcription, le matériel génétique non codant et les facteurs épigénétiques. La régulation de l'expression de ces gènes joue un rôle essentiel dans l'apparition de la diversité cellulaire et du devenir d'un individu (Nelle, 2014).

Toutes les étapes allant de la séquence d'ADN au produit final peuvent être régulées, que ce soit la transcription, la maturation des ARNm, la traduction des ARNm ou la stabilité des ARNm et protéines (Tableau 4). La régulation de l'expression génique est indispensable pour que le métabolisme de la cellule soit en adéquation avec son environnement. Elle est également fondamentale pour la différenciation cellulaire, structurelle et fonctionnelle, au cours de l'ontogenèse. Elle est responsable du fait que, bien que possédant toutes le même génome, les cellules d'un individu ne l'expriment pas de la même façon (Jaenish et Baird, 2003).

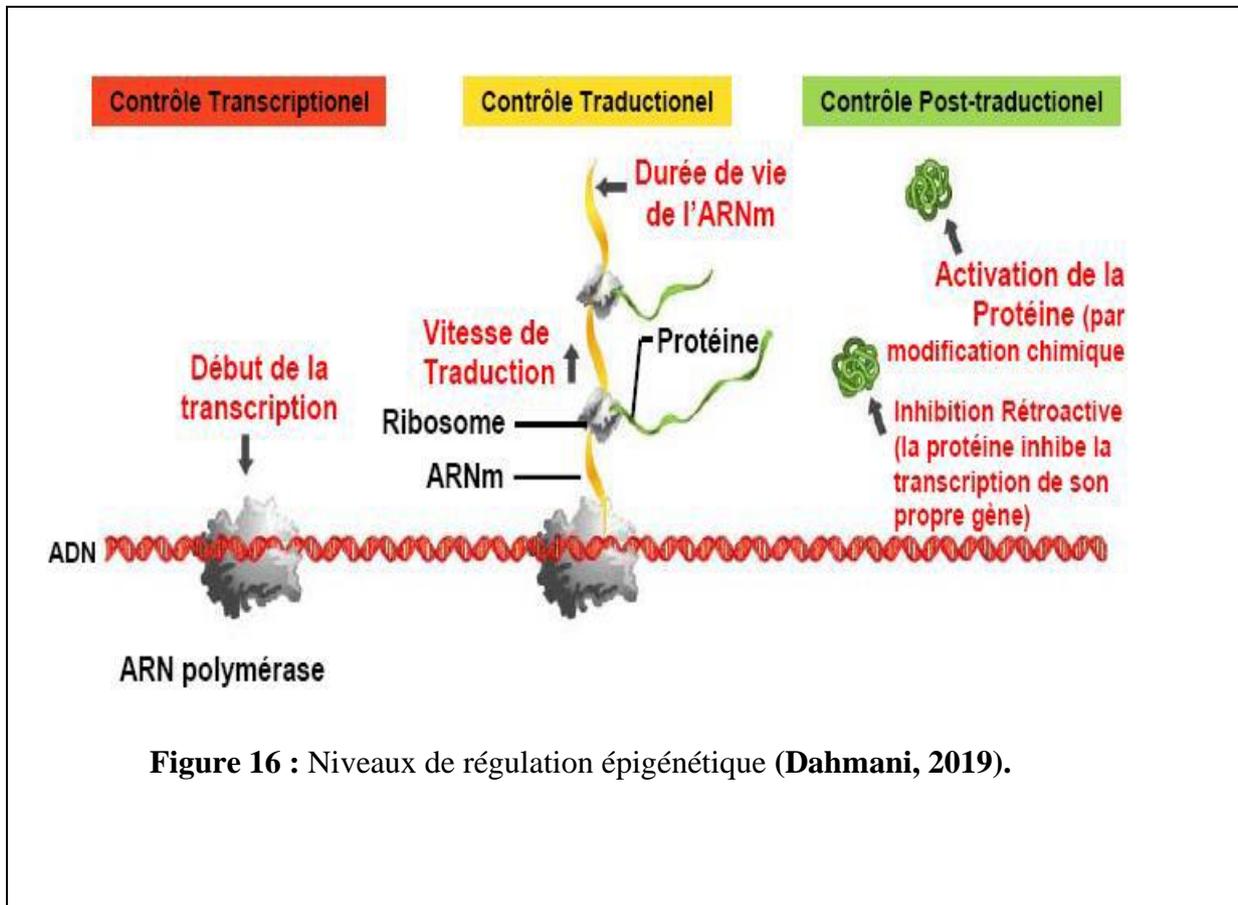
Tableau 4 : Nutriments et régulation des gènes : Mécanismes d'action (Ludovic, 2014).

Influence sur l'expression des gènes	Exemples	Type de régulation
Réparation de l'ADN	Niacine, folates	Maintien de l'intégrité
Liaison avec un facteur de transcription	Vitamine A, Flavanoles-3	Modulation de la transcription/traduction
Méthylation de l'ADN	Folate	Modifications épigénétiques
Stabilité des ARNm	Fer, glucose, vitamine D	Modulations de la transcription/traduction
Renouvellement des protéines de régulation	Catéchines	Modifications épigénétiques + Modulation de la transcription/traduction

Le code histone montre des modifications sur des sites très précis (à l'acide aminé près) et joue un rôle dans la compaction de la chromatine et dans l'accessibilité des facteurs de transcription (machinerie ou régulation) (Samarut, 2016).

Chez les procaryotes comme chez les eucaryotes, les gènes sont régulés principalement à l'étape de l'initiation de la transcription, le plus souvent par

des protéines capables d'activer ou d'inhiber le fonctionnement du gène. Les activateurs fonctionnent toujours par recrutement de l'ARN-polymérase mais aussi, chez les eucaryotes, de complexes protéiques responsables de l'initiation de la transcription (Jaenish , et Bird , 2003) (Figure 16).



3-Contrôle de l'expression génétique par facteurs alimentaires dans le domaine sanitaire

3-1-Action préventive et traitante de la nutriginomique

Les perspectives qu'offre la génomique nutritionnelle dans le domaine de la santé s'étendent de la prévention à la thérapie. En effet, l'essentiel du potentiel de la recommandation et de la prescription de nutriments intervient dans le maintien de la santé et dans les phases précoces du développement de la maladie, soit pour prévenir l'apparition de symptômes, soit pour en freiner la progression et promouvoir un retour à l'homéostasie métabolique (van ,2004).

Il est clair que la prévention est un élément-clé dans le maintien d'une bonne santé et que la nutrition y contribue grandement. En raison de son approche qui allie nutrition et prévention, la nutriginomique suscite de plus en plus d'intérêt (**Antoine, 2019**).

Idéalement, toute intervention préventive devrait s'appuyer sur l'identification de marqueurs biologiques spécifiques, mettant en lumière les stades très précoces du dérèglement métabolique. L'un des buts avérés de la nutriginomique est de se doter d'outils suffisamment performants pour détecter, intégrer et interpréter des ensembles de changements mineurs afin de définir, d'une part, l'état de bonne santé et, d'autre part, de diagnostiquer des anomalies précoces antérieures aux pathologies symptomatiques (**van, 2004**).

Cependant, au même titre que les médicaments hypolipémiants utilisés pour abaisser l'hypercholestérolémie de personnes qui risquent de développer une maladie cardiovasculaire, une diète appropriée peut contribuer à soigner des dérèglements mono géniques ou polygéniques liés à la nutrition. Dans cette situation d'intervention curative, les visées de la nutriginomique se confondent avec celles de la pharmacogénomique, science des interactions entre médicaments et génome, à la différence près que la nutriginomique prend en compte l'énorme complexité de l'alimentation, sa grande quantité de composants et, par conséquent, sa diversité d'impacts (**Ghosh et al, 2007**).

En effet, la complexité des aliments favorise une réponse métabolique étendue et diversifiée qui reflète les différentes proportions d'ingrédients et la compétition ou la synergie entre ceux-ci. A ce stade, il est bon de rappeler que les divers procédés industriels et culinaires qui interviennent dans la préparation de la nourriture influencent fortement ces paramètres (**Joost, 2007**).

3-2- Nutriginomique pour faciliter les thérapies

Les recherches en nutriginomique pourraient constituer une arme efficace pour secondariser les traitements médicamenteux. Des retombées très bénéfiques sont attendues en matière d'individualisation des thérapies, d'optimisation de leur coût et de leur efficacité pour combattre non seulement les maladies métaboliques chroniques liées au régime alimentaire et aux habitudes de vie mais également les atteintes nécessitant une intervention médicamenteuse quotidienne lourde et souvent à durée indéterminée (**Walter, 2013**).

Les interventions les plus courantes en nutrition visent généralement à traiter une condition plutôt qu'à la prévenir (**Antoine, 2019**).

Dans la recherche sur les cellules souches, la connaissance approfondie de l'influence des micronutriments sur les mécanismes assurant l'intégrité du génome pourrait permettre de réduire les risques de comportement tumoral, souvent observé dans leur usage thérapeutique (**Walter, 2013**).

3-3- Nutriginomique et santé publique

La nutriginomique est une discipline en devenir. Son application à large échelle dépendra de l'amélioration des outils technologiques permettant de gérer la complexité de l'alimentation (composition qualitative et quantitative en ingrédients) et du développement logiciels informatiques pour le traitement des données et l'analyse intégrée des résultats (**Kitano, 2002**).

La concrétisation de la nutriginomique en santé publique, dont la mission est de promouvoir la santé et l'accès aux soins, nécessitera des études de populations, avec les problèmes sous-jacents tels que la conduite appropriée de ces études et l'obtention de fluides et de tissus pour la collecte de données. (**Nathalie et Walter, 2011**).

L'identification de l'interaction entre l'alimentation et les gènes profitera non seulement aux individus en quête de conseils en matière de nutrition, mais permettra d'une part d'améliorer les recommandations des organismes de santé publique en leur fournissant des données scientifiques quant à l'existence de liens entre l'alimentation et la santé (**Vanessa, 2017**).

Plus modestement, les principaux objectifs immédiats de la nutriginomique sont la mise en évidence de nouvelles interactions génome-nutriments, l'identification de sous-populations groupant des génotypes à risque pour certaines maladies, la caractérisation de nouveaux marqueurs biologiques, reflétant aussi bien l'état de bonne santé que les états précoces du développement des maladies, ainsi que la mise au point et la standardisation de tests permettant d'intégrer les différents diagnostics. Paradoxalement, le caractère individualisant de la stratégie de nutrition personnalisée, du fait de son accessibilité étendue, devrait contribuer à l'amélioration de la santé des populations (**Nathalie et Walter, 2011**).

D'autre part, la nutriginomique permettra d'améliorer les conseils nutritionnels auprès de certaines populations entières. Nous n'avons qu'à penser aux populations amérindiennes dont le patrimoine génétique fait en sorte qu'elles soient aujourd'hui, suite à des changements radicaux de leur alimentation, grandement atteintes de diabète. Les Asiatiques, quant à eux, partagent deux gènes qui les rendent intolérants au lactose (**Vanessa , 2017**).

En effet, en définissant des sous-groupes spécifiques de populations à risque et en y adaptant les recommandations nutritionnelles, les apports seront inestimables dans le domaine de l'amélioration de la qualité de vie, du bien-être, des aptitudes physiques et psychiques et de la prévention des maladies, particulièrement au cours du vieillissement. Les bénéfices sont évidemment prometteurs pour la prévention des maladies métaboliques, des maladies inflammatoires chroniques, des maladies chroniques de la peau (par ex. le psoriasis), mais peuvent également être bénéfiques dans le domaine des maladies dégénératives (**Nathalie et Walter, 2011**).

3-4- Effet du jeûne sur la santé

Le jeûne consiste en un arrêt total d'alimentation, avec maintien ou non d'une consommation d'eau (**Paule et al, 2018**).

Lors du jeûne, beaucoup de choses étonnantes entrent dans la génétique. Le jeûne est l'un des effets les plus importants de l'épigénétique. Par conséquent, le jeûne est un stimulus efficace pour activer ou supprimer des gènes. Par exemple, le jeûne affecte positivement un gène spécifique appelé CFHR1, qui augmente dans une large mesure en raison du jeûne. C'est le même gène responsable de la régulation du cholestérol, et le jeûne affecte le gène anti-âge SIRT-3, et il devient actif et régulé avec une augmentation du jeûne (**Eric ,2020**).

Le jeûne met en marche des mécanismes d'adaptations physiologiques qui sont l'héritage du lent processus de l'évolution. Diverses expériences ont montré sur le modèle animal qu'une restriction alimentaire non excessive prolonge la durée de vie de nombreuses espèces (souris, rat, singe rhésus) (**Ricki et al, 2009**).

Le jeûne peut entraîner la suppression de certains autres gènes, comme c'est le cas avec le gène APP, qui est la protéine précurseur de l'amyloïde, qui est le gène responsable de la formation de couches d'amyloïde qui apparaissent dans les maladies neurodégénératives

telles que la maladie d'Alzheimer, donc le jeûne aide à réduire la formation de couches amyloïdes en régulant certains gènes sont diminués **(Eric ,2020)**.

Une étude publiée dans Nature en 2016 a aussi montré que ce jeûne s'accompagne d'une diminution des dommages à l'ADN **(Junko , 2016)**.

Sur une période courte, le jeûne intermittent permet une perte de poids et de masse grasse similaire à la restriction calorique ainsi qu'une augmentation de la sensibilité à l'insuline **(Paule,2018)**.

Il existe d'autres gènes qui se multiplient gravement lors du développement de certains types de cancer, et le jeûne les affecte en les régulant avec diminution, et c'est là que réside l'importance du jeûne pour ceux qui souffrent d'un cancer ou pour le prévenir, de sorte qu'un patient qui était dans le quatrième stade du cancer a été complètement guéri après avoir continué à jeûner, et il a suivi. Ce patient a différents types de jeûne, y compris un repas par jour et le jeûne pendant sept jours. Il a également suivi un autre modèle de jeûne, qui consiste à jeûner pendant plus de quarante jours, et ses résultats ont été impressionnants **(Eric ,2020)**.

Le jeûne favorisait l'activité de régulation des gènes impliqués dans la croissance des cellules normales et cancéreuses. Une réduction du nombre de cellules cancéreuses a ainsi été observée in vitro.

La combinaison du jeûne et de la chimiothérapie favorisait les cassures d'ADN dans les cellules cancéreuses, ce qui potentialisait les effets de la chimiothérapie, c'est-à-dire augmentait son efficacité. **(Paule et al ,2018)**

Le jeûne a un effet étonnant sur les gènes du corps, car il peut activer certains gènes responsables de fonctions importantes dans le corps et supprimer certains autres gènes qui peuvent nuire à sa santé. En plus de nombreux autres avantages du jeûne, il peut guérir certaines maladies incurables graves telles que le cancer.

Il aide aussi à réduire les gènes qui déclenchent le trouble bipolaire et à limiter certains gènes responsables de la dépression. C'est pourquoi le jeûne améliore l'humeur et a un grand effet sur de nombreuses fonctions cognitives telles que la concentration et la mémoire **(Eric ,2020)**.

4- Contrôle de l'expression génétique par facteurs alimentaires dans le domaine industrie-alimentaire

4-1- Transition des transgènes par l'alimentation

Dans l'organisme génétiquement modifié, ce que l'on introduit, c'est un brin d'ADN étranger. Lorsque nous mangeons par exemple du maïs transgénique, nous allons donc avaler des milliers de copies d'un gène qui ne vient pas du maïs.

Mais il faut savoir que nous avalons déjà des millions de gènes en mangeant une feuille de salade ou un morceau de viande. Et cela ne présente aucun risque pour la santé. Le fragment d'ADN étranger de l'OGM est donc dégradé dans l'appareil digestif, au même titre que n'importe quel matériel génétique des autres aliments (**Alain, 2014**).

Les gènes de sélection qui accompagnent le gène d'intérêt font l'objet de nombreuses critiques car, en plus de s'incorporer dans le génome comme le fait le gène d'intérêt, ils présentent très souvent une résistance à des antibiotiques. Certains n'ont pas hésité à parler du risque de transmission de la résistance aux antibiotiques à l'homme. (**Yves et al, 2002**).

Les gènes de résistance aux antibiotiques ont fait craindre qu'ils ne soient encore transmis à l'intestin humain. Mangez des plantes GM ce qui conduit à devenir la bactérie de l'estomac et de l'intestin humains résistance aux antibiotiques et la conséquence est l'échec de l'antibiotique prescrit par le médecin. Dans le traitement des maladies pouvant toucher l'homme (**Wagdy et Fattah, 2000**).

Mais des recherches récentes indiquent qu'il n'y a aucune preuve scientifique que le gène de résistance à l'ampicilline peut passer des plantes génétiquement modifiées aux bactéries même si les bonnes conditions sont réunies.

Si dans ce domaine il n'y a aucune certitude sur le risque encouru dans le cas de l'ingestion d'un transgène, il n'y a actuellement dans l'état de nos connaissances, aucun élément qui puisse apporter une affirmation de sens contraire. (**Yves et al, 2002**).

Malgré ça un système appelé "Ciseaux génétiques" a été développé pour éliminer ces gènes des plantes transgéniques ou au moins les désactiver. Et cela pour éliminer définitivement les problèmes de santé et ne pas travailler pour augmenter le niveau de résistance aux antibiotiques (**Wagdy et Fattah, 2000**).

4-2- Effets des (OGM) sur l'expression génétique humaine

L'introduction d'un nouveau gène peut avoir diverses conséquences sur la composition d'une PGM, peut conduire à la synthèse de nouvelles protéines (**Céline et al, 2006**).

Il n'existe pas de conclusions définitives sur des sujets nouveaux comme les AGM5. Puisque les données scientifiques sont insuffisantes, il n'est pas possible, dans l'état actuel des connaissances, de prédire les effets des AGM sur la santé. Des risques potentiels de toxicité, d'allergénicité et de transfert de résistance aux antibiotiques ont été évoqués par plusieurs chercheurs reconnus dans le domaine (**Christian et al, 2002**).

La littérature scientifique a évoqué le risque allergique dans les cas suivants :

- Soja de Pioneer Hi-Bred enrichi en méthionine

On a inséré dans le génome de ce soja un gène codant pour un allergène de la noix du Brésil. L'allergénicité de ce soja a été prouvée : des patients allergiques à la noix du Brésil ont fortement réagi lors des tests cliniques pratiqués avec ce soja. Ce soja transgénique n'a jamais fait l'objet d'une demande de dissémination ; il n'a donc jamais été commercialisé, que ce soit pour l'alimentation animale ou humaine (**Bizet, 2021**).

- Maïs Starlink

Le cas du maïs StarLink au sujet des risques liés à l'utilisation des OGM. L'Environmental Protection Agency (EPA) a autorisé sa commercialisation aux Etats-Unis en 1998 seulement pour l'alimentation animale ou pour l'utilisation industrielle à des fins non alimentaires, car il présentait des risques d'allergies pour la consommation humaine (**Caroline, 2003**).

CHAPITRE 05:
Les perspectives de la
nutrigénomique

Chapitre 5 : Perspectives de la nutriginomique

Les horizons de la nutriginomique s'étendent dans plusieurs domaines, dont les plus importants sont: scientifiques ,sanitaires ,sociales ,économiques ...

1-Nutriginomique future outil contre la famine

La production d'aliments fonctionnels à haute valeur nutritive par l'industrie agroalimentaire constitue un immense champ d'application visant à élaborer une nutrition basée sur les besoins des populations. La nutriginomique peut ainsi s'avérer une arme efficace, par exemple, dans la lutte contre la malnutrition au niveau planétaire. Cette nouvelle génération de produits consistera en un façonnage ingénieux de différents nutriments par rapport à leur interaction avec le génome, concrétisée sous forme d'une « signature génomique» spécifique (Walter, 2013).

Le Tiers-Monde pourrait également bénéficier de cette jeune science. « En connaissant les régions où il y a une famine et le patrimoine génétique des personnes frappées, on peut les aider à créer des aliments qui viendront combler leurs besoins de façon optimale » (Vanessa , 2017).

À vrai dire, le champ qui sera investi est beaucoup plus vaste, puisqu'il englobe également l'agriculture et l'élevage d'animaux. Une agriculture basée sur la nutriginomique viserait à déterminer quels apports nutritifs pour plantes et animaux optimisent non seulement leur santé, leur résistance et leur rendement, mais également des qualités nutritionnelles favorables à la santé humaine (Walter, 2013).

2-Nutriginomique future médecine

On peut imaginer qu'à l'avenir, les systèmes d'aide à la décision aideront les médecins ou les diététistes qui peuvent impliquer des centaines, des milliers, voire des millions de données sur chaque individu et peuvent prédire l'effet de la nutrition ou d'autres facteurs environnementaux à un niveau personnel. À l'heure actuelle, cependant, on ne sait pas si de tels systèmes fiables peuvent être développés. (Csaba, 2013).

L'évolution de la médecine et de la nutrition sera de plus en plus liée à l'essor de la génomique. En adaptant son approche et son traitement à l'intégration de cette nouvelle

science, le professionnel de la santé ne doit jamais oublier de placer l'intérêt du client au centre de son intervention et éviter de poser des actes superflus (**Béatrice et al, 2016**).

2-1-Intolérance au gluten

Une consommation excessive de produits « gluten » peut amener les enfants à développer «la maladie cœliaque».

Le risque de développer la maladie augmente dans les trois premières années de la vie d'un enfant qui est génétiquement qualifié pour l'avoir. Et une alimentation «sans gluten» est la seule solution pour y faire face.

La maladie cœliaque est connue sous plus d'un nom, y compris «maladie cœliaque», «entéropathie sensible au gluten» et «entéropathie intolérante au gluten» (**Guillaume et al, 2011**).

Les régimes alimentaires spécifiques à certaines pathologies ont montré leur intérêt d'évité le gluten dans cette maladie cœliaque (**Picard, 2010**).

La cœliaque est une maladie immunitaire qui rend le corps incapable de tolérer le gluten. Manger du gluten stimule une réponse immunitaire dans l'intestin grêle, et cette réponse endommage la muqueuse de l'intestin grêle au fil du temps et l'empêche d'absorber certains nutriments (malabsorption). Les lésions intestinales entraînent souvent de la diarrhée, de la fatigue, une perte de poids, des ballonnements et de l'anémie, et peuvent également entraîner de graves complications.

Quant au «gluten», c'est une protéine présente dans le blé, l'orge, etc., et lorsqu'une personne atteinte de «cœliaque» consomme de tels aliments, le système immunitaire attaque l'intestin grêle, de sorte que les nutriments ne sont pas absorbés correctement (**Guillaume et al, 2011**).

2-2-Intolérance au lactose

Assez répandue dans la population humaine, l'intolérance au lactose (le sucre du lait) illustre bien les principes généraux qui interviennent. Le lactose est un disaccharide constitué d'une molécule de glucose liée à une molécule de galactose et représente 9 % du lait humain et 4 % du lait de vache. Pour métaboliser le lactose, les êtres humains ont besoin de l'enzyme

lactase qui clive le disaccharide. Des quantités appropriées de lactase sont produites au cours des toutes premières années de vie (**William et al, 2006**).

L'intolérance au lactose est un ensemble de symptômes gênants provoqués par la difficulté ou l'incapacité à digérer le lactose (« sucre de lait ») à cause de l'absence ou de la diminution de la production par l'organisme d'une enzyme digestive, la lactase.

La baisse de la production de lactase à l'âge adulte est la plus fréquente en Asie de l'Est ou en Afrique équatoriale (**Bulhões et al, 2007**).

Il est répandu chez la plupart des adultes, ce qui signifie qu'ils ne peuvent pas digérer les produits laitiers, car le gène responsable de la fabrication de la lactase, l'enzyme qui décompose le lactose, est généralement désactivé après le sevrage (**Hamdi, 2018**).

Cependant, chez de nombreuses personnes, le niveau de cette enzyme décroît rapidement de façon très nette. Une fois adultes, elles deviennent intolérantes au lait. Les effets phénotypiques principaux sont une diarrhée intestinale sévère, des flatulences et des crampes abdominales. La prévalence de cette anomalie est particulièrement élevée chez les Eskimos, les Africains, les Asiatiques et de ces trois groupes (**William et al, 2006**).

À l'instar des régimes sans gluten, certains régimes sans lactose deviennent populaires dans les pays occidentaux. Leur essor est permis par le développement de laits dé lactosés, mais aussi de « laits végétaux », naturellement sans lactose et dont la composition nutritionnelle diffère sensiblement de celle des laits animaux (**Laurence, 2017**).

Dans certaines cultures, le lait est converti en fromage, en beurre et en yaourt, produits dans lesquels la quantité de lactose est très nettement diminuée et grâce aux - quels les effets négatifs peuvent être réduits. Aux Etats-Unis. Du lait pauvre en lactose est commercialisé et, pour faciliter la digestion des autres aliments contenant du lactose, la lactase est maintenant un produit commercialisé qui peut être ingéré (**William et al, 2006**).

2-3- Nutriginomique et fertilité

Dans une étude en Inde, qui comprenait 179 hommes stériles, en particulier dans le chromosome X et 200 hommes fertiles, il a été constaté que la supplémentation en acide folique, en vitamine B12 et en zinc avait un effet positif sur le nombre de spermatozoïdes et motilité (**Hamdi, 2018**).

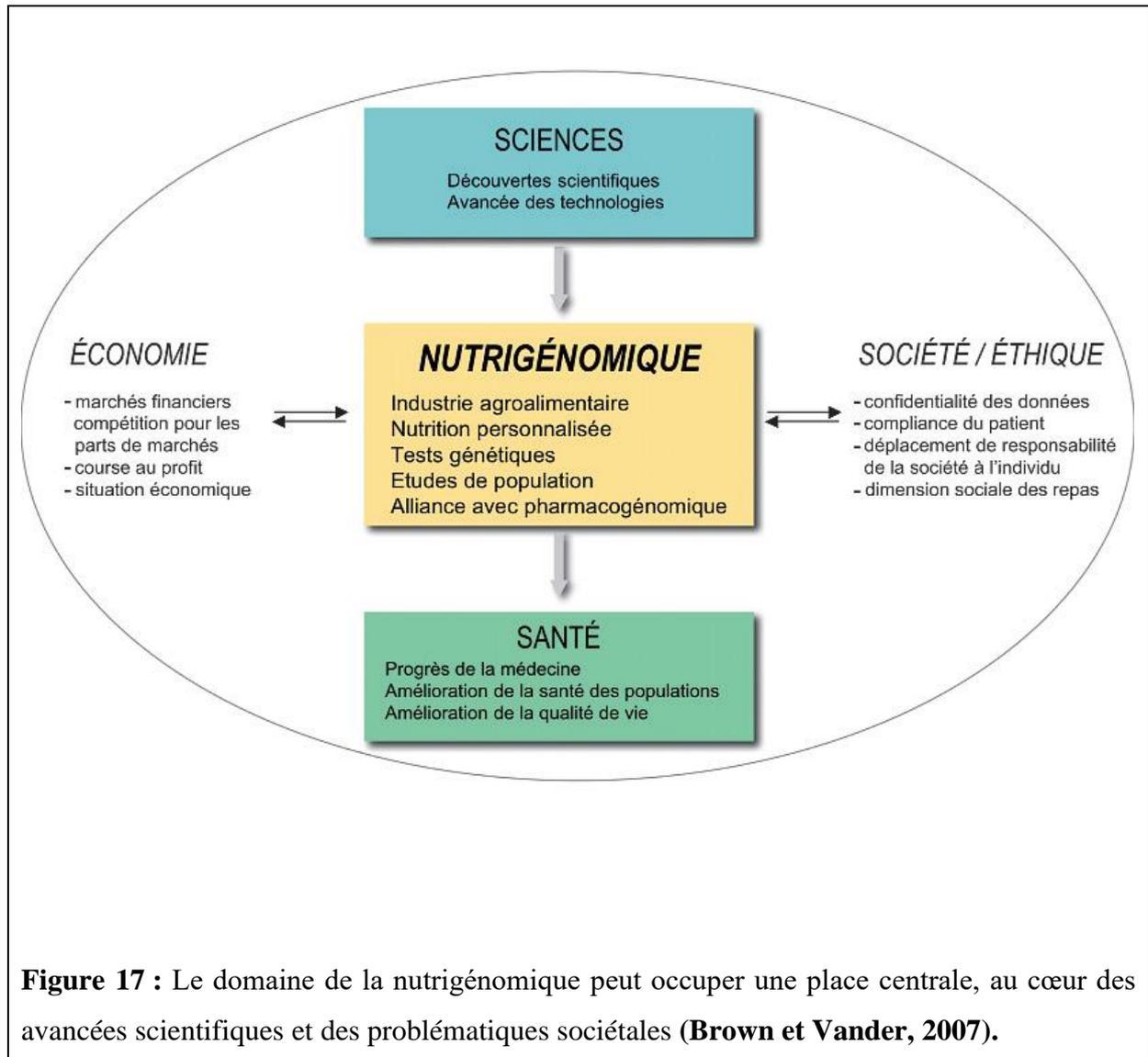
Lorsque vous mangez des aliments riches en sucres, tels que le glucose et le fructose, le foie les transforme en graisses, et l'augmentation de la production de graisse conduit à la suspension du gène qui contrôle les hormones sexuelles, en particulier les œstrogènes et la testostérone. Dans une étude menée, il a été démontré que la désactivation de ce gène en raison d'une alimentation riche en sucre entraîne une augmentation de la quantité d'hormones sexuelles et donc une augmentation de l'acné, de l'infertilité et du cancer de l'utérus chez les femmes obèses (**Hamdi, 2018**).

Au cours de la grossesse, la mère et le fœtus accroissent leurs besoins en acides aminés dont la méthionine (**Rees, 2006**). Et les femmes ayant des apports plus élevés en méthionine sont moins à risques de spina bifida durant la grossesse (**Rush et al, 2014**). Toutefois, un excès en méthionine (plus de 160 mg par kg de poids corporel par jour (**Garlick, 2006**), peut aussi influencer indirectement le développement fœtal à travers la production trop importante d'homocystéine ou par la perturbation de fonctions endocriniennes. L'excès de méthionine entraîne une croissance sub-optimale in utero qui perdure chez le nouveau-né (**Rees, 2006**). Aucune recommandation de consommation n'est explicitée pour les femmes enceintes (**Rees, 2006**) (**Blanc, 2015**).

Les femmes enceintes représentent un groupe à risque de carences en vitamine B9, car le besoin en vitamine B9 est accru pendant la grossesse (**Rush et al, 2014**) (**Chango et Pogribny, 2015**).

3- Nutriginomique un défi médico-socio-économique

La nutriginomique, se trouve propulsée à une place privilégiée, située à l'intersection entre les exigences économiques basées sur le profit et les investissements financiers et les impératifs sociaux et éthiques de notre société. Il paraît alors évident qu'une réalisation concrète et bénéfique des promesses de la nutriginomique repose sur un dialogue et une interaction saine entre médecine, biologie, industries alimentaires et sciences humaines (**Della, 2007**) (Figure 17).



4-Vers une nutrition personnalisée

Évidemment, la nutriginomique requiert la connaissance du bagage génétique des gens, une exigence qui nécessite des technologies de pointe qui, pour l'instant, ne sont pas à la portée de tous. Il semble qu'aux États-Unis, plusieurs entreprises proposent déjà des conseils nutritionnels personnalisés en se basant sur le profil génétique de leurs clients, ce que l'on nomme « signature alimentaire », est déterminé à partir d'extrait de salive (Vanessa , 2017) et un questionnaire sur les habitudes de vie.

La flambée galopante de ces dernières invite à s'interroger sur de nouvelles formes de prise en charge, devenant une urgence de santé publique. Le diabète affectait déjà 6,6 % de la population en 2006 et pourraient toucher 7,5 % de la population mondiale en 2025.

L'OMS évalue à 12,4 millions de nouveaux cas de cancer pour l'année 2008 et redoute un redoublement pour l'année 2030 (**Picard, 2010**).

La science de l'effet de la nutrition sur la génétique a ouvert une fenêtre de recommandations personnalisées qui réduisent l'influence des facteurs liés à la maladie. Cependant, la «nutrition personnelle» ou un régime basé sur les gènes de chaque individu en est encore à ses balbutiements, mais les gènes devraient jouer un rôle vital dans notre vie quotidienne et déterminer ce qu'une personne doit et ne doit pas manger (**Siân et Astley, 2007**).

Conclusion

Nous mangeons pour construire notre corps, lui donner de l'énergie et le protéger, toutes ces opérations sont codées dans l'ADN sous forme de gènes. Les êtres vivants ne se résument pas à l'exécution d'un strict programme génétique. La nourriture n'est pas que des calories. C'est une information qui parle à notre ADN et lui dit quoi faire. Donc l'outil le plus puissant pour changer notre environnement de santé est notre fourchette.

L'existence d'un être humain n'est pas entièrement déterminée dès sa naissance par son ADN. Ce constat est rassurant car il redonne à l'homme le contrôle de sa destinée. Il est ainsi possible, non pas d'échapper à ce que nous sommes, mais d'orienter l'expression de nos gènes afin d'éviter des maladies, de ralentir les effets du vieillissement, de vivre mieux tout simplement.

De la même manière que l'expression d'un gène bénéfique pour notre organisme est déclenchée par une alimentation saine, Hélas, l'inverse est vrai aussi. Le recours à la nutriginomique permet ainsi de chercher l'équilibre dans notre corps. En étudiant comment la consommation d'un aliment agit sur les gènes, la nutriginomique laisse également entrevoir des applications qui pourront servir à créer des super aliments, ayant un effet particulier sur l'organisme en fonction de maladies à prévenir, à traiter ou même offrant des bénéfices pour la santé qui surpassent les besoins nutritionnels de base.

Il y a déjà une course effrénée d'entreprises qui souhaitent développer des aliments qui conviendront parfaitement aux génomes de populations données. A quand les aliments « génétiquement personnalisés » sur les tablettes de nos supermarchés. La nutriginomique repose sur la découverte de nouveaux gènes contribuant au métabolisme, de nouveaux marqueurs biologiques et de nouveaux outils technologiques de test. Ainsi, à l'avenir, nous pouvons prévenir les maladies latentes et être en mesure d'assurer une nutrition spécifique sans compromettre les paramètres génétiques et l'efficacité métabolique personnelle.

Par conséquent, de nombreuses questions liées à l'effet de l'alimentation sur la génétique sont toujours en suspens en ce qui concerne les déséquilibres nutri-épigénétiques et les moyens de les prévenir. Nous nous sommes alors demandé comment un individu pourrait influencer ses propres modifications épigénétiques ? Cette question est encore en cours de recherche.

Références bibliographiques**A**

Alain S . 2014. Journaliste scientifique OGM : quels sont les vrais risques pour la santé ? Doctissimo :https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/mag_2002/mag1206/dossier/nu_6168_ogm_risques.htm

Andreu P.2007. From nutrigenomics to personalized nutrition. Genes Nutr. 2007 October; 2(1): 5–7.]PubMed[

Antoine Bégin ., LL B ., MBA. 2019. Comment la nutriginomique peut aider la vie de vos employés? Blogue. <https://www.aga.ca/fr/blogue/comment-nutriginomique-peut-aider-vos-employes>

B

Bailey RL ., West Jr KP ., Black RE .2015. The epidemiology of global micronutrient deficiencies [archive]. Annals of Nutrition and Metabolism, 66(Suppl. 2), 22-33.https://fr.wikipedia.org/wiki/Carence_nutritionnelle

Béatrice G. 2016. Groupe de recherche OMICS-ETHICS, École de santé publique de l'Université de Montréal, L'utilisation de la nutriginomique et de ses tests par les professionnels de la santé, Consultable sur le site :<https://opdq.org/wp-content/uploads/2016/05/La-nutriginomique.pdf>

Beaver LM. Ho E., Williams DE. Dashwood RH. 2011. Dietary factors and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. Adv Nutr ;2(6):497-510.

Bertrand P., Martinet N., 2011. Interpreting clinical assays for histone deacetylaseinhibitors, CMR, 2011, 3, p. 117.

Bizet J . 2021 .Transgéniques : pour des choix responsables. Rapport d'information 440 (97-98) - Commission des affaires économiques. Disponible sur le site:

https://www.senat.fr/rap/r97-440/r97-440_mono.html

Blanc S., Bovet M.2015. Travail de Bachelor ,Nutriginomique : Alimentation périconceptionnelle et syndrome métabolique Genève, le 31 juillet 2015 ,[13 page 4.29-30-31-32-33-34-39-40-41-42-43] Consultable sur le site :<https://www.univ-chlef.dz/fsnv/wp-content/uploads/r%C3%A9gulation-des-g%C3%A8nes-par-les-nutriments-bengag.pdf>

Boeree CG .1997. Personality Theories, Erik Erikson Disponible sur le site :https://ar.wikipedia.org/wiki/%D8%B9%D9%84%D9%85_%D9%85%D8%A7_%D9%81%D9%88%D9%82_%D8%A7%D9%84%D8%AC%D9%8A%D9%86%D8%A7%D8%A
A#cite_ref-Boeree1997_18-0

Brown L, Vander OF. 2007. Nutritional genomics: food industry applications from farm to fork. *Br J Nutr.*;97(6): 1027–35.

Brun T.2015. Entretien directif. Genève : Centre Médical Universitaire (CMU) ; 6 mai 2015.

Bulhões ., Goldani FS., Oliveira ., Matte US ., Mazzuca1 RB ., Silveira TR . 2007. « Correlation between lactose absorption and the C/T-13910 and G/A-22018 mutations of the lactase-phlorizin hydrolase (LCT) gene in adult-type hypolactasia », *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 40, n° 11, 2007, p. 1441–1446 (DOI 10.1590/s0100-879x2007001100004, lire en ligne [archive]) .

https://fr.wikipedia.org/wiki/Intol%C3%A9rance_au_lactose

Bull C., Fenech M. 2008. Genome-health nutrigenomics and nutrigenetics:nutritional requirements or “nutriomes” for chromosomal stability and telomere maintenance at the individual level. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(2):146–56.

Bunger M., Hooiveld G J., Kersten S., Muller M., 2007. Exploration of PPAR functions by microarray technology – a paradigm for nutrigenomics. *Biochimica Biophysica Acta*; 1771(8): 1046–1064.

C

Camp KM., Trujillo E .2014. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. *J Acad Nutr Diet.* févr 2014;114(2):299-312

Caroline D .2003. Propagation des risques biotechnologiques :Le cas du maïs StarLink. Série Scientifique.Disponible sur le site : <https://cirano.qc.ca/pdf/publication/2003s-46.pdf>

Céline LS ., Sébastien LV., Ambroise M .2006. Agence française de Sécurité sanitaire des Aliments Allergies alimentaires : les plantes génétiquement modifiées ont-elles un impact ?[page 1-2] 15 juin 2006. Disponible sur le site :<http://biotec.ac-dijon.fr/IMG/pdf/allergies.alim.pdf>

Chango A ., Pogribny IP .2015. Considering Maternal Dietary Modulators for Epigenetic Regulation and Programming of the Fetal Epigenome.*Nutrients.* 2015;7(4):2748-70.

Chris F .2013. du Children's Environmental Health Center financé par le NIH / EPA de l'Université du Michigan.Get the Lead Out of Your Epigenome. October 1, <https://epigenie.com/get-the-lead-out-of-your-epigenome/>

Christian F.,Marc D.,Michel S.,Maurice P.,Albert JN., François L.,Jean CD.,Marjolaine R.2002. Aliments génétiquement modifiés et risques pour la santé. Centre d'expertise et de

référence en santé publique. <https://www.inspq.qc.ca/bise/aliments-genetiquement-modifiees-et-risques-pour-la-sante>

Christodoulou MS .2014. Can we use the epigenetic bioactivity of caloric restriction and phytochemicals to promote healthy ageing?, *Med. Chem. Commun.*, 2014, 5(12), p. 1804.

Clarissa Gerhäuser .2014. Prévention du cancer et nutrition. Quel rôle joue l'épigénétique? Publiés dans le numéro L&M int. 4/2014. Disponible sur le site :

<http://www.int.laborundmore.com/archive/937688/Cancer-prevention-and-nutrition.html>

Csaba S .2013. PhD, university professor Genetics and genomics Typotex Kiadó 2013. P.160

Consulte EM, Cacoub P. 1999. Hyperhomocystéinémie.. [En ligne]. EMC Cardiologie ; 1999 [consulté le 30 mai 2015]. Disponible :

<http://www.em-consulte.com/article/3788/hyperhomocysteinemie>.

D

Dahmani DI . 2019. Niveaux de régulation, La régulation de l'expression des gènes Consultable sur le site :

<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2019/R%C3%A9gulation%20.pdf>

Daniel FB ., IP C .1985. Effets du sélénium sur la carcinogénèse mammaire induite par le 7,12-diméthylbenz- (a) anthracène et la formation d'adduits à l'ADN. *Cancer Res* 45:61-65. Google Scholar PubMed

Dave AP.2004. Fichier: Queencell 0017.JPG publiée sous GFDL Pollinator 13:22, 23 (UTC), Disponible sur le site :

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Queencell_0017.JPG

David L ., Petite J. 2018. © Science étonnante. Il n'y a pas que les gènes dans la vie L'épigénétique, Disponible sur le site : <https://www.youtube.com/watch?v=igf6MLmkBcw>

Davis CD ., Milner J .2004. *Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. Mutat Res.* 2004;551(1-2):51–64.

Della PD. 2007. **Biofortification of plant-based food: enhancing folate levels by metabolic engineering. *Proc Natl Acad Sci. USA*;104(10):3675–6**

Dinh LL .2015. Epigenetics as a way to control gene expression [En ligne]. 2015 [consulté le 27 mai 2015]. Disponible:

http://cnx.org/contents/41c4c77e-a44c-431f-bbc0-32eb72726630@1/Basic_Principles_of_Genetics.

Ditisheim A., Pechère BA .2014. La pré-éclampsie [En ligne]. Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) ; [consulté le 30 mai 2015]. Disponible :

http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/documents/pre_eclampsie.pdf.

E

Elsevier MS .2013. Évolution de l'alimentation du paléolithique à nos jours : progression ou régression ? - 29/06/13 ,Publié par Elsevier Masson SAS.Consultable sur le site : em-consulte.com/article/818369/evolution-de-l-alimentation-du-paleolithique-a-nos

Emilie V.2012. «Dis moi ce que tu mange, je te dirai à quoi ressemble ton ADN.» planète santé magazine (26/07/12).Disponible sur le site :

<https://www.planetesante.ch/Magazine/Alimentation-et-nutrition/Mieux-manger/Dis-moi-ce-que-tu-manges-je-te-dirai-a-quoi-ressemble-ton-ADN>.

Eric B .2020. Nutritionals Wellness The HealthL'effet du jeûne sur la génétique 16 décembre 2020 disponible sur le site :<https://www.drbergerabic.com/how-fasting-influences-your-genes/>

G

Garlick PJ .2006. Toxicity of Methionine in Humans.J Nutr. 6 janv 2006; 136(6): 1722S - 1725S.

Ghosh D., Skinner MA., Laing WA.2007. Pharmacogenomics andnutrigenomics: synergies and differences. Eur J ClinNutr; 61(5):567–74

Guéant JL., Daval JL., Vert P., Nicolas JP.2012. [Folates and fetal programming: role of epigenetics and epigenomics]. Bull Académie NatlMédecine. déc 2012;196(9):1829-42.

Guillaume Sujol., Aurélie D., Abdelhay B., Audrey CN., Vincent C .2011. Bulletin du CancerVitamine B6 et cancer : des données cliniques aux mécanismes moléculaires Volume 98, Issue 10, October 2011, Pages 1201-1208 Disponible sur le site :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115305737?via%3Dihub>

H

Hamdi EM.2018. L'effet de la nourriture sur les gènes Votre santé est votre guide pour une vie saine Eve dans la nourriture 16 Août 2018 Disponible sur le site :

<https://www.sehatok.com/food/2018/8/9/>

Haramb M .2017. @ 267 Likes le 2017-03-14 13:08:15 par ME.ME. <https://me.me/i/food-is-not-just-calories-it-is-information-it-talks-11209297>

Hongzhu Q ., Xiangdong F .2013. « A Brief Review on the Human Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) Project », Genomics, Proteomics & Bioinformatics, vol. 11, n° 3,

p. 135–141 (PMID 23722115, PMCID PMC4357814, DOI 10.1016/j.gpb.2013.05.01, lire en ligne [archive], consulté le 21 mars 2021)

I

Isabelle F.2021. est docteure en génétique et biologie moléculaire et membre affiliée du Food 2.0 LAB ; ses travaux de recherche portent sur l'épigénétique et la santé environnementale. consultable sur le site : <https://food20.fr/contenu-de-assiette-influence-t-nos-genes/>

J

Jaenish R., Bird A. 2003. "Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals", Nature genetics supplement,33(245:254).

https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9gulation_de_l'expression_des_g%C3%A8nes

Jaspard E .2013. La synthèse des protéines chez les Eucaryotes. Disponible sur le site :<http://biochimej.univangers.fr/Page2/Cours/7RelStructFonction/2Biochimie/1SynthesePrototeines/1SyntheseProt.htm?iframe=true&width=100%&height=100%>

Jesus C .2016. Information génétique , La rédaction de Doctissimo , le 07 novembre 2016 .Disponible sur le site :

[https://www.doctissimo.fr/sante/genetique/genetique-definition/information-](https://www.doctissimo.fr/sante/genetique/genetique-definition/information-genetique#:~:text=Chacune%20de%20nos%20cellules%20contient,code%20un%20caract%C3%A8re%20h%C3%A9r%C3%A9ditaire%20d%C3%A9termin%C3%A9.)

[genetique#:~:text=Chacune%20de%20nos%20cellules%20contient,code%20un%20caract%C3%A8re%20h%C3%A9r%C3%A9ditaire%20d%C3%A9termin%C3%A9.](https://www.doctissimo.fr/sante/genetique/genetique-definition/information-genetique#:~:text=Chacune%20de%20nos%20cellules%20contient,code%20un%20caract%C3%A8re%20h%C3%A9r%C3%A9ditaire%20d%C3%A9termin%C3%A9.)

Samarut J .2016. Cours du Professeur Samarut J .Régulation de l'expression des gènes | Biologie moléculaire • UE1 Tutorat Santé Lyon Sud (2016-2017), [page 8/22-9/22]Disponible sur le site:

<http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=7222489>

Joël R .2021. La Symphonie du vivant. © , Dygest. <https://www.dygest.co/joel-de-rosnay/la-symphonie-du-vivant>

John W., Hollingsworth S., Maruoka KB., Stavros G., Zhuowei L., John T .2008. In uterosupplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. J. Clin. Invest. 118(10): 3462-3469.

Joost HG .2007. Personalised nutrition: status and perspectives.Br J Nutr ;98(1):26–31.

Junko O., George MM .2016. « Ageing: Dietary protection for genes », Nature, n° 537, p. 316–317 (DOI 10.1038/nature19427, résumé [archive]).

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Je%C3%BBne>

Junod PN .2013. Vitamine B12: quand rechercher le déficit et quand substituer [En ligne]? 2013 [consulté le 27 mai 2015]. Disponible sur le site :

http://www.hugge.ch/sites/interhug/files/atelier_mpr/vitb12_vitd2013_intranet.pdf.

K

Kauwell G .2009. The Promise of Nutritional Genomics: Implications for Research, Practice and Policy [Polycopié non publié]. University of Florida, Food Science and Human Nutrition.

Kauwell GP.2008. Epigenetics: what it is and how it can affect dietetics practice. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(6):1056–9.

Kauwell GP.2005. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutr Clin Pract.* 2005; 20(1):75–87.

Kitano H. 2002. Computational systems biology. *Nature.* 2002;420(6912):206–10.

Kohlmeier M .2013. Nutrigenetics. Applying the science of personal nutrition. Elsevier, 2013
Disponible sur le site: https://fr.wikipedia.org/wiki/Nutrig%C3%A9n%C3%A9tique#cite_ref-2

L

Lambert ,N .2014. « Génétique et transmission transgénérationnelle », Cahiers de psychologie clinique, vol. 43, no. 2, 2014, pp. 11-28. [Page 20] Consultable sur le site <https://www.cairn.info/revue-cahiers-de-psychologie-clinique-2014-2-page-11.htm>

Laurence M .2017. « Belgique: un bébé est mort après avoir été nourri au lait végétal » [archive], sur www.allodocteurs.fr, https://fr.wikipedia.org/wiki/Intol%C3%A9rance_au_lactose

Lillycrop KA., Burdge GC .2012. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* oct 2012;26(5):667-76.

Ludovic R .2014. La Nutrigenomique, une autre vision sur les nutriments 17 Mai 2014
Consultable sur le site : <http://docplayer.fr/25708517-La-nutrigenomique-une-autre-vision-sur-les-nutriments.html>

M

Martínez JA., Milagro FI., Claycombe KJ., Schalinske KL .2014. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes. *Adv Nutr Int Rev J.* 1 janv 2014;5(1):71-81.

Mutch DM., Wahli W., Williamson G .2005. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 2005;19(12):1602–16.

N

Nathaniel M .2007. Nutrigenomics: The Genome–Food Interface. *Environ Health Perspect.* 2007 December; 115(12): A582–A589.] PubMed

Nathalie C., Walter W .2011. nutriginomique dans votre assiette, , type:Boché, (page 226 - 227-228)Disponible sur le site: https://www.researchgate.net/publication/242293061_La_nutriginomique_nouvelle_alliee_de_la_sante1/link/0046352a870ed801f3000000/download

Nathalie C., Walter W .2013. La nutriginomique ou la voie royale vers la nutrition préventive Article · January 2013 consultable sur le site : https://www.researchgate.net/publication/270579086_La_nutriginomique_ou_la_voie_royale_vers_la_nutrition_preventive/link/54aea3cd0cf2b48e8ed45528/download

Nau JY .2010. Syndrome métabolique : l'obésité protectrice [en ligne]. Revue Médicale Suisse ; 2010. [consulté le 30 novembre 2014]. Disponible : <http://rms.medhyg.ch/numero-241-page-644a.htm>

Nelle L.2014. « Cahiers de psychologie clinique »2014/2 n° 43 | pages 11 à 28 [page 16 – 17] ISSN 1370-074X SBN 9782804189853 Consultable sur le site <https://www.cairn.info/revue-cahiers-de-psychologie-clinique-2014-2-page-11.htm>

Nicolas PFB .2016. University of Freiburg, Benoit Y Michel University of Nice Sophia Antipolis, Janah Shaya,Nadine MartinetUniversity of Nice Sophia Antipolis,November 2016, [page 20-21]L'Actualité chimique 412:20-27 Consultable sur le site : https://www.researchgate.net/publication/309826654_Genetique_et_epigenetique_un_code_au-dessus_du_code

Rawson N .2008. « Nutrigenomics Boot Camp: Improving Human Performance through Nutrigenomic Discovery. A Supply Side West VendorWorks Presentation », ,, Las Vegas, Nevada, 24 octobre 2008,Disponible sur le site: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Nutrig%C3%A9nomique>

Osterwalder M .2018. « Enhancer redundancy provides phenotypic robustness in mammalian development », Nature, 8 février, p. 239-266 (lire en ligne [archive]) https://fr.wikipedia.org/wiki/Expression_des_g%C3%A8nes

P

Papadakis MA., McPhee SJ., Rabow MW.2014. Current Medical Diagnosis & Treatment.54th Revisededition.McGraw-Hill Professional; **Series:**Lange medical book.**Published:** New York **Format:** Book**Edition:**53rd ed.**Physical Desc:**xii, 1839 pages: illustrations (chiefly color) ; 26 cm.

Pascal C .2015. d'après Cridge et coll., ,Licence : CC-BY Consultable sur le site : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/developpement/controle-du-developpement/la->

differentiation-des-abeilles-en-reines

et?fbclid=IwAR2j0L1wkww03youbFQzY9S5peDuDM0TPwe6YDoygVHccOm7dh8fxYcsx
xU

Pascal F .1999. Nutriments et gènes INSERM U. 465, Paris 22/07/1999 Consultable sur le site;

<https://institutdanone.org/objectif-nutrition/nutriments-et-genes/dossier-nutriments-etgenes/#:~:text=Les%20glucides%20%3A&text=In%20vitro%2C%20des%20concentrations%20de,clefs%20de%20cette%20voie%20m%C3%A9tabolique.>

Paule LM .2018. « Cancer : l'intérêt du jeûne n'est pas démontré », The Conversation, 15 janvier 2018 (lire en ligne [archive], consulté le 26 décembre 2019).
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Je%C3%BBne>

Paule M., Olivier T., Patrick BK .2018. Département Cancer Environnement, 29 août 2018 .
Disponible sur le site :

<https://www.cancer-environnement.fr/485-Point-sur-le-jeune-therapeutique-et-ses-effets-combines-a-la-chimiotherapie.ce.aspx>

Iynedjian PB., Marie S., Gjinovci A., Genin B., Deng SP., Buhler L., Morel P., Mentha G .1995. May; 95(5): 1966-73. doi: 10.1172/JCI117880.Glucokinase and cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in the human liver. Regulation of gene expression in cultured hepatocytes:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7738162/>

Picard C .2010. Ce que nous mangeons influence-t-il nos Gene? Mémoire de 2 ième A.2010/2011. Indicatif : 542-A0-00045-5. Consultable sur e site :
<https://docplayer.fr/83566117-Ce-que-nous-mangeons-influence-t-il.html>

Porchet N., Aubert JP. 2000. Northern Blot Analysis of Large mRNAs. Dans: Corfield AP (eds) Glycoprotein Methods and Protocols. Methods in Molecular Biology TM, vol. 125. Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1-59259-048-9:305>

R

Raffaele CJ., Alfredo MJ., Martin., K .2019. Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics_ Fundamentals of Individualized Nutrition (22 sept. 2019, Academic Press)

Randy J.2003. Common Nutrients Fed To Pregnant Mice Altered Their Offspring's Coat Color. Science Daily. Aug. 1, 2003.] SD [

Rees WD., Wilson FA., Maloney CA .2006. Sulfur amino acid metabolism in pregnancy: the impact of methionine in the maternal diet. J Nutr.juin 2006; 136(6 Suppl):1701S - 1705S.

Ricki JC., Rozalyn MA., Sterling CJ., Erik KK .2009. « Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys », Science, n° 325, 10 juillet 2009, p. 201–204 (DOI 10.1126/science.1173635, résumé [archive]).

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Je%C3%BBne>

Rist MJ., Wenzel U., Daniel H .2006. Nutrition and food science gogenomic. Trends Biotechnol. 2006;24(4):172–8.

Roussel AM .2015. De l'épigénétique à la régulation de l'homocystéinémie : Quelle place pour la complémentation [En ligne]? Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie ; 2015 [consulté le 25 mai 2015]. Disponible :

http://www.iepp-eu.com/images/stories/ok_Lettre_IEPP_n21_ok.pdf.

Rufenacht P., Iten A., Mach PS. 2008. Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique [En ligne]. Rev Med Suisse ; [consulté le 27 mai 2015]. Disponible:

<http://www.revmed.ch/rms/2008/RMS-175/Hypovitaminose-B12-challenge-diagnostique-et-therapeutique>.

Rush EC., Katre P., Yajnik CS .2014. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. Eur J Clin Nutr. janv 2014;68(1):2-7

S

Salonen JT., Alfthan G., Huttunen JK., Puska P .1984. Association entre le sélénium sérique et le risque de cancer. Un m. J. Epidemiol.120:34-349.Google Scholar Crossref PubMed

Siân B., Astley .2007. An introduction to nutrigenomics developments and trends. Genes Nutr. 2007 October; 2(1): 11–13.] PubMed]

Sigma A .2012. Introduction in DNA methylation [En ligne].2012 [consulté le 25 mai 2015].Disponible sur le site :

<http://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biofiles/introduction-to-dna-methylation.html>.

Sonali R .2019. La génétiqueDoctorant en sciences de l'alimentation à l'Université du Minnesota - TwinCities 2019 – présent Consultable sur le site <https://www.quora.com/Why-does-histone-acetylation-generally-increase-protein-transcription>

Souci S., Fachmann WL., Kraut H .2008. Food composition & nutrition tables/ Composition des aliments, tableaux des valeurs nutritives. 7e éd. Paris : Lavoisier ; 2008.

Stover PJ., Caudill MA .2008. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. J Am Diet Assoc. 2008 Sep;108(9):1480-7.

T

Takatoshi M.2001. Gene Expression of Lipid-metabolizing Enzymes in Mice.Journal of Oleo science. 2001. Vol.50, No. 9711. [JOS]

Taylor S .2011. Advances in Food and Nutrition Research.AcademicPress; 2011. 364 p.Une consommation excessive de produits «gluten» peut amener les enfants à devenir malades avec la «maladie cœliaque».le 26Juillet 2020 Disponible sur le site:

<https://www.scientificamerican.com/arabic/articles/news/excessive-consumption-of-gluten-products-may-cause-celiac-illness-for-children/>

V

Valentin P .2015. L'épigénétique: cette chose peut transformer votre vie !Manger Vivant20/10/2015Santé cosultable sur le site :

<https://www.mangervivant.fr/epigenetique-changer-de-vie/>

Valerie S .2016. PhD L'épigénétique aux sources de l'allergie Inserm U-1209 Grenoble,CFA 2016 ,page 3 Disponible sur le site:

<https://register.congres-allergologie.com/schedule.aspx?e=445&dl=files/presentations/14426/7-Siroux.pdf>

Van OB .2004. Nutrigenomics: exploiting systems biology inthe nutrition and health arenas. Nutrition. 2004;20(1):4–8.

Vanessa Q .2017. Le must ,La nutriginomique :La revolution de la nutrition 7 novembre 2017 Disponible sur Consultable sur le site;

<https://lemust.ca/societe/nutriginomique-revolution-de-nutrition/>

W

Waddington CH .1942. Canalization of development and the inheritance of acquired characters, Nature, 1942, 150, p. 563.Disponible sur le site :

https://www.researchgate.net/publication/309826654_Genetique_et_epigenetique_un_code_a_u_dessus_du_code

Wagdy A ., Fattah S .2000. Génie génétique alimentaire ...Organisation de la Ligue arabe pour l'éducation, la culture et la science Administration des sciences et de la recherche scientifiqueVers une stratégie arabe de protection de la biosphère humaine rédacteur en chef de l'International Series for Engineering, Genetics and BiotechnologyCentre national de recherche, Égypte 5/7/2000[Page 50 -51] Disponible sur le site ;

<http://www.sciencedev.net/Docs/arab%20biosafety%20strategy.pdf>

Wahli W., Constantin N .2011. La nutriginomique dans votre assiette ; les gènes ont aussi leur part du gâteau. Bruxelles: Éditeur: De Boeck; Langue : Français.Broché : 224 pages.SBN-10 : 2804163296.ISBN-13: 978-2804163297.Poids de l'article : 558 g.Dimensions : 24 x 1.1 x 17 cm.Clasement des meilleures ventes d'Amazon : 158,190 en Livres

Wahli W, Constantin N .2014. Les secrets du tissu adipeux. Bruxelles : De Boeck ; 2014.

Wahli W .2013.La nutrition à une influence capitale sur nos gènes.Dernière mise à jour 02/08/13. Consultable sur le site :

<https://www.planetesante.ch/Magazine/Actualites-et-recherche/Recherche-et-nouveaux-traitements/La-nutrition-a-une-influence-capitale-sur-nos-genes>

Walter W .2013. Spécialiste en endocrinologie moléculaire dossier La nutriginomique dans votre assiette Publié le 17/02/2013 Modifié le 22/08/2015 Consultable sur le site :

<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/genetique-nutrigenomique-votre-assiette-1570/>

Waterland RA., Travisano M., Tahiliani KG., Rached MT., Mirza S .2005. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. Int J Obes 2005. sept 2008;32(9):1373-9.

Waterland RA .2009. Is epigenetics an important link between early life events and adult disease? Horm Res. janv 2009;71Suppl 1:13-6.

William S., Klug MRC., Rharlotte A .2006. Spencer Génétique Publier par Pearsson Education France en 2006 (8 ime) édition .[cha 1 page 6. Cha 4.page 89- 90]

Williams RB .1970. The effects of early zinc deficiency on DNA & protein synthesis in the rat.Br. J. Nutr. 1970; 24:1053-1059 Consultable sur le site:

[fr.wikipedia.org/wiki/Zinc_\(nutriment\)#:~:text=Il%20a%20un%20rôle%20important,de%20l'expression%20des%20gènes.](fr.wikipedia.org/wiki/Zinc_(nutriment)#:~:text=Il%20a%20un%20rôle%20important,de%20l'expression%20des%20gènes.)

Y

Yates Z., Lucock M .2008. Folateand the C677T-MTHFR Variant –Impact on Population Health. J NutrigenetNutrigenomics. 2008 April;1:189.]KAGER[

Yves T., Catherine T., Carole MV .2002. génie génétique et biotechnologies Imprimé sur les presses de la SNEL, S.A. en Belgique Aout 2002 (2 ieme) édition,page 200-201-202.